

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(11) DE 3513885 A1

(51) Int. Cl. 4:

C07C 93/08

C 07 C 93/14
C 07 C 103/22
C 07 C 103/76
C 07 C 149/273
C 07 C 143/74
C 07 C 143/78
C 07 C 149/42
A 61 K 31/135
A 61 K 31/395
C 07 D 295/04

Behördeneigentum

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)

17.04.84 GB 84 09909 17.04.84 GB 84 09910
17.10.84 GB 84 26197 17.10.84 GB 84 26206

(71) Anmelder:

Glaxo Group Ltd., London, GB

(74) Vertreter:

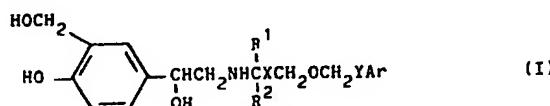
Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Weisert, A.,
Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Spies, J., Dipl.-Phys., Pat.-Anw.,
8000 München

(72) Erfinder:

Skidmore, Ian Frederick, Welwyn, Hertfordshire,
GB; Lunts, Lawrence Henry Charles, Broxbourne,
Hertfordshire, GB; Finch, Harry, Hitchin,
Hertfordshire, GB; Naylor, Alan, Royston,
Hertfordshire, GB; Campbell, Ian Baxter, The
Blanes, Ware, Hertfordshire, GB

(54) Phenethanolaminverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Es werden neue Phenethanolaminverbindungen der allgemeinen Formel (I)



dioxygruppe der Formel -O(CH₂)_pO-, worin p die ganze Zahl 1 oder 2 ist, substituiert ist;
R¹ und R² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe steht, mit der Maßgabe, daß die ...

beschrieben, worin
Ar für eine Phenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C₁₋₆-Alkyl-, -(CH₂)_qR [wobei R für Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, -NR³R⁴ (wobei R³ und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten oder -NR³R⁴ eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe bildet, die 5 bis 7 Ringglieder hat und gegebenenfalls im Ring ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus -O- oder -S-, oder einer Gruppe -NH- oder N(CH₃)- aufweist], -NR⁵COR⁶ (wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet und R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Phenyl- oder NR³R⁴-Gruppe bedeutet), -NR⁵SO₂R⁷ (wobei R⁷ eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder -NR³R⁴-Gruppe bedeutet), -COR⁸ (wobei R⁸ Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder -NR³R⁴ bedeutet), -SR⁹ (wobei R⁹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl- oder Phenylgruppe bedeutet), -SOR⁹, SO₂R⁹ oder -CN, wobei q eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist], -O(CH₂)_rR¹⁰ [wobei R¹⁰ eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe bedeutet und r die ganze Zahl 2 oder 3 ist] oder -NO₂-Gruppen, oder eine Alkylen-

DE 3513885 A1

DE 3513885 A1

3513885

1

5

10

15

4961 WK/My

GLAXO GROUP LIMITED
London W1Y 8DH, England

20

Phenethanolaminverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

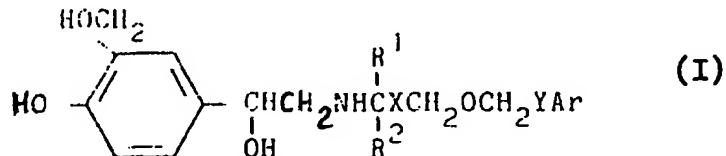
25

P a t e n t a n s p r ü c h e

(1.)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

30



35

worin

1 Ar für eine Phenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder $C_{1-6}\text{-Alkyl, }-(\text{CH}_2)_q\text{R}$ [wobei R für Hydroxy, $C_{1-6}\text{-Alkoxy, }-\text{NR}^3\text{R}^4$ (wobei R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine $C_{1-4}\text{-Alkylgruppe bedeuten oder }$
5 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe bildet, die 5 bis 7 Ringglieder hat und gegebenenfalls im Ring ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus -O- oder -S-, oder einer Gruppe $-\text{NH-}$ oder $\text{N}(\text{CH}_3)-$ aufweist), $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ (wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine $C_{1-4}\text{-Alkylgruppe bedeutet und } \text{R}^6$ ein Wasserstoffatom oder eine $C_{1-4}\text{-Alkyl-, }C_{1-4}\text{-Alkoxy-, Phenyl- oder }-\text{NR}^3\text{R}^4\text{-Gruppe bedeutet), }$
10 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (wobei R^7 eine $C_{1-4}\text{-Alkyl-, Phenyl- oder }$
 $-\text{NR}^3\text{R}^4\text{-Gruppe bedeutet), }-\text{COR}^8$ (wobei R^8 Hydroxy, $C_{1-4}\text{-Alkoxy oder }-\text{NR}^3\text{R}^4$ bedeutet), $-\text{SR}^9$ (wobei R^9 ein Wasserstoffatom oder eine $C_{1-4}\text{-Alkyl- oder Phenylgruppe bedeutet), }-\text{SOR}^9, \text{SO}_2\text{R}^9$ oder $-\text{CN}$, wobei q eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist], $-\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{R}^{10}$ [wobei R^{10} eine Hydroxy- oder
15 $C_{1-4}\text{-Alkoxygruppe bedeutet und } r$ die ganze Zahl 2 oder 3 ist] oder $-\text{NO}_2$ -Gruppen, oder eine Alkylendioxygruppe der Formel $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O-}$, worin p die ganze Zahl 1 oder 2 ist, substituiert ist;

20 R¹ und R² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine $C_{1-3}\text{-Alkylgruppe steht, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R}^1$ und R² nicht größer als 4 ist;

25 X für eine $C_{1-7}\text{-Alkylen-, }C_{2-7}\text{-Alkenylen- oder }$
 $C_{2-7}\text{-Alkinylenkette steht; und}$

30 Y für eine Bindung oder eine $C_{1-6}\text{-Alkylen-, }$
 $C_{2-6}\text{-Alkenylen- oder }C_{2-6}\text{-Alkinylenkette steht, mit den Maßgaben, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in X und Y 2 bis 10 ist, und wenn X für }C_{1-7}\text{-Alkylen steht und Y für eine Bindung oder }C_{1-6}\text{-Alkylen steht, dann die Gruppe Ar eine substituierte Phenylgruppe ist, und mit}$

35 der weiteren Maßgabe, daß, wenn diese durch nur einen oder

1 zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, substituiert ist, sie mindestens einen zusätzlichen Substituenten, der sich von diesen Substituenten unterscheidet, enthält;

5 sowie die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kette X 2 bis 7 Kohlenstoffatome ent-
10 hält.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Ketten X und Y 4 bis 10 beträgt.

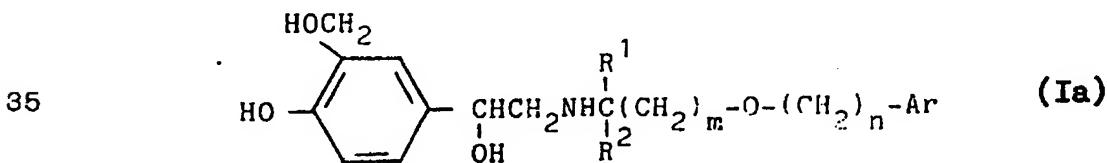
15 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kette X -(CH₂)₂- , -(CH₂)₃- , -(CH₂)₄- , -(CH₂)₅- , -CH₂C≡C- , -(CH₂)₂CH=CH- , -(CH₂)₂C≡C- , -CH=CHCH₂- , -CH=CH(CH₂)₂- oder -CH₂C≡CCH₂- ist und die Kette Y -CH₂- , -(CH₂)₂- , -(CH₂)₃- , -(CH₂)₄- , -(CH₂)₅- , (CH₂)₆ , -CH=CH- , -C≡C- , -CH₂CH=CH- oder -CH₂C≡C- ist.

25 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² beide Wasserstoffatome sind, daß R¹ ein Wasserstoffatom und R² eine C₁₋₃-Alkylgruppe ist oder daß R¹ und R² beide Methylgruppen sind.

30 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die durch Ar angegebene Phenylgruppe einen, zwei oder drei Substituenten, ausgewählt aus Chlor, Brom, Jod, Fluor, Methyl, Ethyl, -(CH₂)_qR [wobei R für Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, 35 Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino,

- 1 Morpholino, Piperidino, Piperazino, N-Methylpiperazino,
 -NHCHO , -NHCOR^6 (wobei R^6 C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy,
 Phenyl, Amino oder N,N-Dimethylamino bedeutet),
 $\text{-N(CH}_3\text{)}\text{COCH}_3$, $\text{-NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (wobei R⁵ ein Wasserstoffatom
 5 oder eine Methylgruppe bedeutet und R⁷ für Methyl, Ethyl,
 Isopropyl, n-Butyl oder Phenyl steht), $\text{-HSO}_2\text{NH}_2$,
 $\text{-HSO}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$, -COOH , -COOCH_3 , -CONH_2 , $\text{-CON(CH}_3\text{)}_2$,
 $\text{-CONR}^3\text{R}^4$ (wobei NR³R⁴ Piperidino, Morpholino, Piper-
 azino oder N-Methylpiperazino bedeutet), -SR^9 (wobei R⁹
 10 Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet), -SOCH_3 , $\text{-SO}_2\text{CH}_3$ oder
 CN steht und q den Wert 0, 1, 2 oder 3 hat], -NO_2 ,
 $\text{-O(CH}_2\text{)}_2\text{OH}$, $\text{-O(CH}_2\text{)}_3\text{OH}$, $\text{-O(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_3$ oder
 $\text{-O(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, enthält.
- 15 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
 dadurch gekennzeichnet, daß Ar für eine Phenylgruppe
 steht, die durch die Gruppe $-(\text{CH}_2)_q\text{R}$ monosubstituiert
 ist, wobei R für C₁₋₆-Alkoxy steht und q die ganze Zahl
 1, 2 oder 3 ist oder R für $\text{-NR}^3\text{R}^4$, $\text{-NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$, -COR^8 ,
 20 -SR^9 oder $\text{O(CH}_2\text{)}_q\text{R}^{10}$ steht.
8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeich-
 net, daß Ar eine Phenylgruppe ist, die durch -OH , $\text{-CH}_2\text{OH}$,
 $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{OH}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{-NH(CH}_3\text{)}_2$,
 25 $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$, Morpholino, Pyrrolidino, Piperidino,
 $\text{-CH}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$, -CH_2 -Piperidino, $\text{-HSO}_2\text{CH}_3$, $\text{-HSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,
 $\text{-HSO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, -HSO_2 -Phenyl, $\text{-HSO}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-CO}_2\text{H}$,
 $\text{-CO}_2\text{CH}_3$, $\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, -CONH_2 , $\text{-CON(CH}_3\text{)}_2$,
 30 -SCH_3 , -S-Phenyl oder $\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_3$ monosubsti-
 tuiert ist.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



1 worin

m eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist und

n eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 ist;

5 Ar für eine Phenylgruppe steht, die durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_qR [wobei R für Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, -NR³R⁴ (wobei R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten oder -NR³R⁴ eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe bildet, die 5 bis 7 Ringglieder aufweist und gegebenenfalls im Ring ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus -O- oder -S-, oder eine Gruppe -NH- oder -N(CH₃) enthält), -NR⁵COR⁶ (wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet und R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Phenyl- oder NR³R⁴-Gruppe bedeutet), -NR⁵SO₂R⁷ (wobei R⁷ eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder -NR³R⁴-Gruppe bedeutet), -COR⁸ (wobei R⁸ Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder NR³R⁴ bedeutet), -SR⁹ (wobei R⁹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl- oder Phenylgruppe bedeutet), -SOR⁹, SO₂R⁹ oder -CN steht und q eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet], -O(CH₂)_rR¹⁰ [wobei R¹⁰ eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe bedeutet und r die ganze Zahl 2 oder 3 ist] oder -NO₂-Gruppen, substituiert ist, mit der Maßgabe, daß, wenn die Phenylgruppe Ar durch nur einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, substituiert ist, sie dann mindestens einen weiteren Substituenten enthält, der sich von diesen Substituenten unterscheidet;

R¹ und R² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe stehen, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R¹ und R² nicht größer als 4 ist;

35 und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

1 10. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß

m eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist und

n eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 ist;

Ar für eine Phenylgruppe steht, die durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, $-\text{NR}^3\text{R}^4$ (wobei R^3 und R^4 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe bildet, die 5 bis 7 Ringglieder aufweist und gegebenenfalls im Ring ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus -N-, -O- oder -S-, enthält), $-\text{NR}^5\text{COR}^6$ (wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet und R^6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Phenyl- oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ -Gruppe bedeutet), $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$ (wobei R^7 eine C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder NR^3R^4 -Gruppe bedeutet), $-\text{COR}^8$ (wobei R^8 eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy- oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ -Gruppe bedeutet), $-\text{SR}^9$ (wobei R^9 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkyl- oder Phenylgruppe bedeutet), $-\text{SOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{NO}_2$ oder $-\text{CH}_2\text{R}^{11}$ (wobei R^{11} für Hydroxy oder $-\text{NR}^3\text{R}^4$ steht), substituiert ist;

R^1 und R^2 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R^1 und R^2 nicht größer als 4 ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Kette $-(\text{CH}_2)_m$ 3 bis 8 Kohlenstoffatome enthält.

12. Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Kette $(\text{CH}_2)_m$ $-(\text{CH}_2)_3$ -, $-(\text{CH}_2)_4$ -, $-(\text{CH}_2)_5$ - oder $-(\text{CH}_2)_6$ ist und daß die Kette $-(\text{CH}_2)_n$ $-(\text{CH}_2)_2$ -, $-(\text{CH}_2)_3$ -, $-(\text{CH}_2)_4$ -, $-(\text{CH}_2)_5$ -, $-(\text{CH}_2)_6$ oder $-(\text{CH}_2)_7$ ist.

- 1 13. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(hydroxymethyl)-phenyl]-
 propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-benzoldimethanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[5-[2-[4-(phenylthio)-phenyl]-
 ethoxy]-phenyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 5 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-piperidinyl)-phenyl]-
 ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 Methyl-4-[3-[[6-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-
 (hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-pro-
 10 pyl]-benzoat;
 α^1 -[[[6-[4-(4-Amino-3,5-dimethylphenyl)-butoxy]-
 hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol; und
 die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.
- 15 14. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-(4-hydroxyphenyl)-butoxy]- he-
 xyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 α^1 -[[[6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-propoxy]-
 hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol;
 20 und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.
15. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(methylthio)-phenyl]-eth-
 oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 25 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(methoxymethyl)-phenyl]-
 propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-
 propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 30 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-piperidinyl)-phenyl]-
 propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-
 propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-
 ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;

1 N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxy-methyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]-butansulfonamid;
 und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

5

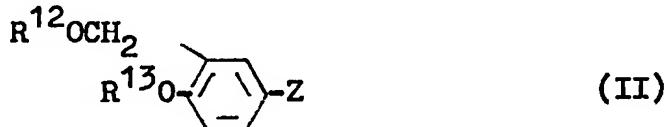
16. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich
 Ethyl-4-[[3-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzoat;

10 Propyl-4-[[2-[[6-[[2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-hydroxy-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-benzoat;
 und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

15 17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach
 den Ansprüchen 1 bis 16 oder ihrer physiologisch annehmbar-
 baren Salze oder Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß
 man

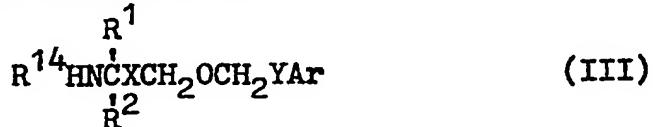
(1) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

20



25 (worin Z für eine Gruppe $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{CHCH}_2\text{L} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ steht,
 R¹² und R¹³ jeweils Wasserstoff oder eine Schutzgruppe
 bedeuten und L für eine Austrittsgruppe steht) mit einem
 Amin der allgemeinen Formel (III)

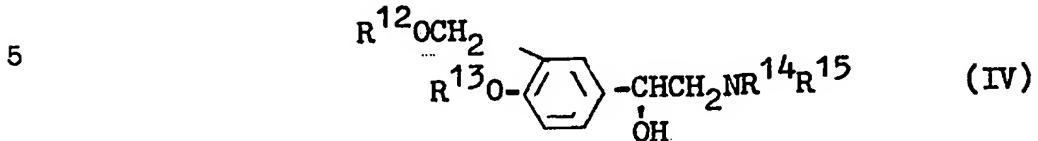
30



(worin R¹⁴ für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe steht) umsetzt und anschließend erforderlichenfalls irgendwelche Schutzgruppen entfernt; oder

35

- 1 (2a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel
 (I), worin R¹ für ein Wasserstoffatom steht, ein Amin der
 allgemeinen Formel (IV)



- 10 (worin R¹², R¹³ und R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder
 eine Schutzgruppe bedeuten und R¹⁵ für ein Wasserstoff-
 atom steht) mit einem Alkylierungsmittel der allgemei-
 nen Formel (V)



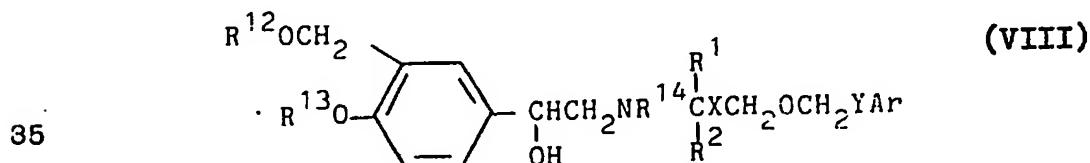
- 15 (worin L eine Austrittsgruppe ist) alkyliert und dann
 erforderlichenfalls irgendwelche vorhandenen Schutz-
 gruppen entfernt; oder

- 20 (2b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel
 (I), bei der R¹ ein Wasserstoffatom ist, ein Amin der
 allgemeinen Formel (IV), worin R¹², R¹³ und R¹⁴ jeweils ein
 Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten und R¹⁵ für ein Wasser-
 stoffatom oder eine Gruppe steht, die unter den Reak-
 tionsbedingungen in ein solches umwandelbar ist, mit ei-
 ner Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



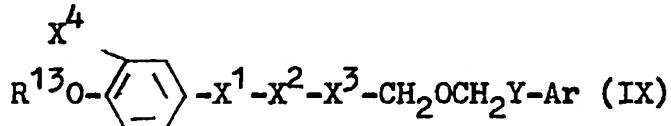
- in Gegenwart eines Reduktionsmittels alkyliert und an-
 schließend erforderlichenfalls irgendwelche vorhandenen
 Schutzgruppen entfernt; oder

- 30 (3) von einem geschützten Zwischenprodukt der
 allgemeinen Formel (VIII)

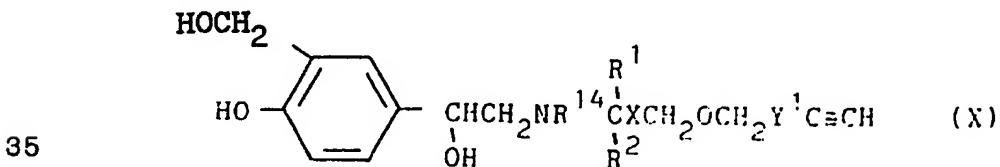


BAD ORIGINAL

- 1 (worin R¹², R¹³ und R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten, mit der Ausnahme, daß mindestens eine der Gruppen R¹², R¹³ und R¹⁴ eine Schutzgruppe ist) die Schutzgruppe abspaltet; oder
- 5 (4) ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel
 (IX)



- 10 worin R¹³ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeutet, X¹-CH(OH)- oder eine Gruppe bedeutet, die durch Reduktion in eine solche Gruppe umwandelbar ist, X²-CH₂NR¹⁴ oder eine Gruppe bedeutet, die in eine solche Gruppe durch Reduktion umwandelbar ist, X³-CR¹R²X oder eine Gruppe bedeutet, die in eine solche Gruppe durch Reduktion umwandelbar ist, X⁴-CH₂OR¹² oder eine Gruppe bedeutet, die in eine solche Gruppe durch Reduktion umwandelbar ist, Y wie in Anspruch 1 definiert ist oder für eine Gruppe steht, die in eine solche Gruppierung durch Reduktion umwandelbar ist, und Ar wie in Anspruch 1 definiert ist oder für eine Gruppe steht, die in eine solche Gruppierung durch Reduktion umwandelbar ist, wobei mindestens eine der Gruppierungen X¹, X², X³, X⁴, Y und Ar für eine reduzierbare Gruppe stehen oder eine solche reduzierbare Gruppe enthalten, reduziert und anschließend erforderlichenfalls irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt;
- 15 (5) zur Herstellung einer Verbindung der Formel
 (I), worin Y für eine C₂₋₆-Alkinylengruppe steht, wobei die Acetylenengruppierung an die Gruppe Ar angrenzt, ein Zwischenprodukt der Formel (X)



- 1 (worin Y¹ eine Bindung oder eine C₁₋₄-Alkylengruppe bedeutet) mit einem Arylhalogenid ArHal (worin Hal für ein Halogenatom steht) umsetzt und anschließend gegebenenfalls irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt;
- 5 (6) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin Ar durch eine Aminogruppe substituiertes Phenyl ist, die entsprechende Verbindung, bei der Ar durch eine Nitrogruppe substituiertes Phenyl ist, reduziert und
- 10 gewünschtenfalls die resultierende Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz davon in ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat davon umwandelt.

18. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem physiologisch annehmbaren Träger oder Streckmittel enthält.

20

25

30

35

1

5

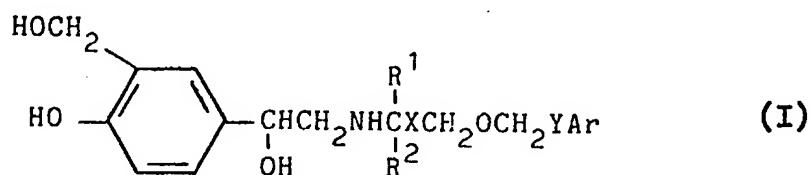
10

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft Phenethanolaminverbindungen mit
 stimulierender Wirkung auf β_2 -Adrenorezeptoren, Verfah-
 15 ren zu ihrer Herstellung, diese Verbindungen enthalten-
 de Arzneimittel und die Verwendung dieser Verbindungen
 in der Medizin.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allge-
 20 meinen Formel (I)

25



worin

30

35

- 1 Ar für eine Phenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_q R$ [wobei R für Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, $-NR^3R^4$ (wobei R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten oder $-NR^3R^4$ eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe bildet, die 5 bis 7 Ringglieder hat und gegebenenfalls im Ring ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus -O- oder -S-, oder einer Gruppe $-NH-$ oder $N(CH_3)-$ aufweist), $-NR^5COR^6$ (wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet und R^6 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Phenyl- oder NR^3R^4 -Gruppe bedeutet), $-NR^5SO_2R^7$ (wobei R^7 eine C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl- oder $-NR^3R^4$ -Gruppe bedeutet), $-COR^8$ (wobei R^8 Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy oder $-NR^3R^4$ bedeutet), $-SR^9$ (wobei R^9 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkyl- oder Phenylgruppe bedeutet), $-SOR^9$, SO_2R^9 oder $-CN$, wobei q eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist], $-O(CH_2)_rR^{10}$ [wobei R^{10} eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe bedeutet und r die ganze Zahl 2 oder 3 ist] oder $-NO_2$ -Gruppen, oder eine Alkylendioxygruppe der Formel $-O(CH_2)_pO-$, worin p die ganze Zahl 1 oder 2 ist, substituiert ist;
- R¹ und R² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R¹ und R² nicht größer als 4 ist;
- X für eine C_{1-7} -Alkylen-, C_{2-7} -Alkenylen- oder C_{2-7} -Alkinylenkette steht; und
- Y für eine Bindung oder eine C_{1-6} -Alkylen-, C_{2-6} -Alkenylen- oder C_{2-6} -Alkinylenkette steht, mit den Maßgaben, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in X und Y 2 bis 10 ist, und wenn X für C_{1-7} -Alkylen steht und Y für eine Bindung oder C_{1-6} -Alkylen steht, dann die Gruppe Ar eine substituierte Phenylgruppe ist, und mit der weiteren Maßgabe, daß, wenn diese durch nur einen oder

- 1 zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, substituiert ist, sie mindestens einen weiteren ... Substituenten, der sich von diesen Substituenten unterscheidet, enthält;
- 5 und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (z.B. Hydrate) davon.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich das
- 10 Kohlenstoffatom der -CH-Gruppe und, wenn R¹ und R² verschiedene Gruppen sind, das Kohlenstoffatom, an das diese Gruppen angefügt sind.
 - 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen alle Enantiomeren, Diastereoisomeren und Gemische davon mit Einschluß der Racemate ein. Verbindungen, bei denen das Kohlenstoffatom in der -CH-Gruppe in R-Konfiguration vorliegt,
 - 20 werden bevorzugt.

- In der Definition der allgemeinen Formel (I) schließt die Bezeichnung Alkenylen sowohl cis- als auch trans-Strukturen ein.
- 25 In der allgemeinen Formel (I) kann die Kette X z.B. 2 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten und beispielsweise -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -CH₂C≡C-, -(CH₂)₂CH=CH-, -(CH₂)₂C≡C-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH(CH₂)₂-
 - 30 oder -CH₂C≡CCH₂- sein. Die Kette Y kann z.B. -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH- oder -CH₂C≡C- sein.
- Im allgemeinen ist vorzugsweise die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Ketten X und Y 4 bis 10 und kann bei-

- 1 spielsweise 5, 6, 7 oder 8 sein. Verbindungen, bei denen die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in den Ketten X und Y 5, 6 oder 7 ist, werden besonders bevorzugt.
- 5 Bei einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen der Formel (I) steht X für eine C₁₋₇-Alkylenkette und Y für eine Bindung oder eine C₁₋₆-Alkylenkette. Besondere Verbindungen dieses Typs sind solche, bei denen X für -(CH₂)₄- und Y für -CH₂-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃- steht.
- 10 Bei den Verbindungen der Formel (I) können R¹ und R² beispielsweise jeweils Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppen sein, mit der Ausnahme, daß, wenn eine Gruppierung von R¹ und R² eine Propyl- oder Isopropylgruppe ist, dann die andere Gruppierung ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist. So kann z.B. R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe sein. R² kann z.B. ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe sein. R¹ und R² sind jeweils vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.
- 15 20

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R² beide Wasserstoffatome sind, oder daß R¹ ein Wasserstoffatom und R² eine C₁₋₃-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, ist, oder daß R¹ eine Methylgruppe und R² eine Methylgruppe ist.

Wenn die Gruppierung -NR³R⁴ der Verbindungen der Formel (I) eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe ist, dann kann diese 5, 6 oder 7 Ringglieder haben und gegebenenfalls im Ring ein Heteroatom, ausgewählt aus -O- oder -S-, oder eine Gruppe -NH- oder -N(CH₃)- haben. Beispiele für solche -NR³R⁴-Gruppen sind Pyrrolidino, Piperidino, Hexamethylenimino, Piperazino, N-Methylpiperazin, Morpholino, Homomorpholino oder Thiamorpholino.

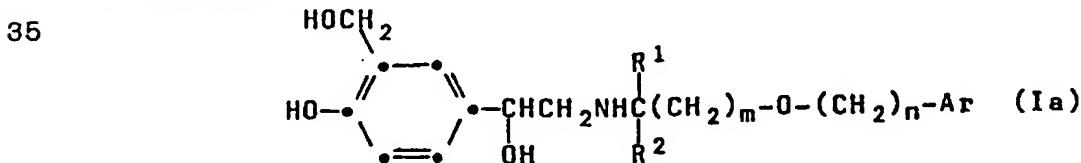
- 1 Die durch Ar angegebene Phenylgruppe kann beispielsweise einen, zwei oder drei Substituenten enthalten, die in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellungen am Phenylring vorhanden sein können.
- 5 Beispiele für Substituenten, die auf der durch Ar angegebenen Phenylgruppe vorhanden sein können, sind Chlor, Brom, Jod, Fluor, Methyl, $-(CH_2)_qR$ [wobei R für Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Amino, Methylamino, Ethylamino,
- 10 Dimethylamino, Diethylamino, Morpholino, Piperidino, Piperazino, N-Methylpiperazino, $-NHCHO$, $NHCOR^6$ (wobei R^6 C_{1-4} -Alkyl, z.B. Methyl, Ethyl, Isopropyl oder n-Butyl, C_{1-4} -Alkoxy, z.B. Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy oder n-Butoxy, Phenyl, Amino oder N,N-Dimethylamino bedeutet),
- 15 $-N(CH_3)COCH_3$, $-NR^5SO_2R^7$ (wobei R^5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet und R^7 Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Butyl oder Phenyl darstellt), $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2N(CH_3)_2$, $-COOH$, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CONR^3R^4$ (wobei NR^3R^4 für Piperidino, Morpholino, Piper-
- 20 azino oder N-Methylpiperazino steht), $-SR^9$ (wobei R^9 Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet), $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$ oder CN steht und q den Wert 0, 1, 2 oder 3 hat], $-NO_2$, $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)_3OH$, $-O(CH_2)_2OCH_3$ oder $-O(CH_2)_2OCH_2-CH_3$.
- 25 Besondere Beispiele einer durch Ar angegebenen, monosubstituierten Phenylgruppe schließen eine Phenylgruppe ein, die durch die Gruppe $-(CH_2)_qR$ substituiert ist, wobei R für C_{1-6} -Alkoxy steht und q die ganze Zahl 1, 2 oder 3 ist oder R für $-NR^3R^4$, $-NR^5SO_2R^7$, $-COR^8$, $-SR^9$ oder $O(CH_2)_rR^{10}$ steht [wobei q, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, r und R¹⁰ die im Zusammenhang mit der Formel (I) angegebenen Definitionen haben]. Insbesondere kann die Gruppe Ar eine Phenylgruppe sein, die durch $-OH$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$, $-CH_2OCH_3$, $-NH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, Mor-

- 1 pholino, Pyrrolidino, Piperidino, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-Pi-}$
 peridino, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$,
 $-\text{NHSO}_2\text{-Phenyl}$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$,
 5 $-\text{S-Phenyl}$ oder $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ substituiert ist.

- Besondere Beispiele einer durch Ar angegebenen, trisubstituierten Phenylgruppe schließen eine Phenylgruppe ein, die durch eine Amino- und zwei Methylgruppen (z.B. 3,5-Dimethyl-4-aminophenyl), eine Aminogruppe und zwei Chloratome (z.B. 3,5-Dichlor-4-aminophenyl) oder drei Methoxygruppen (z.B. 3,4,5-Trimethoxyphenyl) substituiert ist.
 10 Besondere Beispiele einer durch Ar angegebenen, disubstituierten Phenylgruppe schließen eine Phenylgruppe ein, die durch zwei Hydroxylgruppen (z.B. 3,5-Dihydroxyphenyl) oder eine Hydroxyl- und Methoxygruppe (z.B. 3-Methoxy-4-hydroxyphenyl) substituiert ist.

- Wenn der Substituent auf der Phenylgruppe, die durch Ar angegeben wird, einer der Gruppen $-(\text{CH}_2)_q\text{R}$, wobei R für $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{COR}^6$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{COR}^8$, $-\text{SR}^9$, $-\text{SOR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$ oder $-\text{CN}$ steht und q eine ganze Zahl von 1, 2 oder 3 bedeutet, ist, dann ist zweckmäßigerweise irgendein weiterer auf der Phenylgruppe vorhandener Substituent eine Gruppe, die sich von diesen Substituenten unterscheidet.
 25

- Wenn X und/oder Y in den Verbindungen der Formel (I) eine Alkenylen- oder Alkinylenkette ist, dann kann die Gruppe Ar z.B. Phenyl sein.
 30 Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (z.B. Hydrate) davon zur Verfügung gestellt, die durch die Formel (Ia)



- 1 dargestellt werden können, worin
- m eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist und
 - n eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 ist;
- 5 Ar für eine Phenylgruppe steht, die durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_qR [wobei R für Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, -NR³R⁴ (wobei R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten oder
- 10 -NR³R⁴ eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe bildet, die 5 bis 7 Ringglieder aufweist und gegebenenfalls im Ring ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus -O- oder -S-, oder eine Gruppe -NH- oder -N(CH₃) enthält), -NR⁵COR⁶ (wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-
- 15 Alkylgruppe bedeutet und R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Phenyl- oder NR³R⁴-Gruppe bedeutet), -NR⁵SO₂R⁷ (wobei R⁷ eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder -NR³R⁴-Gruppe bedeutet), -COR⁸ (wobei R⁸ Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder NR³R⁴ bedeutet), -SR⁹ (wobei
- 20 R⁹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl- oder Phenylgruppe bedeutet), -SOR⁹, SO₂R⁹ oder -CN steht und q eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet], -O(CH₂)_rR¹⁰ [wobei R¹⁰ eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe bedeutet und r die ganze Zahl 2 oder 3 ist] oder -NO₂-Gruppen, substituiert
- 25 ist, mit der Maßgabe, daß, wenn die Phenylgruppe Ar durch nur einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen oder C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, substituiert ist, sie dann mindestens einen weiteren Substituenten enthält, der sich von diesen Substituenten unterscheidet;
- 30 R¹ und R² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe stehen, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R¹ und R² nicht größer als 4 ist.

- 1 Eine besondere Gruppe von Verbindungen der Formel (Ia) mit Einschluß ihrer physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (z.B. Hydrate) ist dadurch gekennzeichnet, daß
- m eine ganze Zahl von 2 bis 8 ist und
- 5 n eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme von m + n 4 bis 12 ist;
- Ar für eine Phenylgruppe steht, die durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy, $-NR^3R^4$ (wobei R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine
- 10 C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten oder $-NR^3R^4$ eine gesättigte, heterocyclische Aminogruppe bildet, die 5 bis 7 Ringglieder aufweist und gegebenenfalls im Ring ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus -N-, -O- oder -S-, enthält), $-NR^5COR^6$ (wobei R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine
- 15 C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet und R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Phenyl- oder $-NR^3R^4$ -Gruppe bedeutet), $-NR^5SO_2R^7$ (wobei R⁷ eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder NR³R⁴-Gruppe bedeutet), $-COR^8$ (wobei R⁸ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy- oder $-NR^3R^4$ -Gruppe bedeutet),
- 20 -SR⁹ (wobei R⁹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkyl- oder Phenylgruppe bedeutet), $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-NO_2$ oder $-CH_2R^{11}$ (wobei R¹¹ für Hydroxy oder $-NR^3R^4$ steht), substituiert ist;
- R¹ und R² jeweils ein Wasserstoffatom oder eine
- 25 C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R¹ und R² nicht größer als 4 ist.
- 30 In den Verbindungen der Formel (Ia) kann die Kette $-(CH_2)_m-$ z.B. 3 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten und z.B. $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$ sein. Die Kette $-(CH_2)_n$ kann z.B. $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$ oder $-(CH_2)_7-$ sein.

- 1 Bevorzugte Verbindungen der Formel (Ia) sind solche, bei denen m den Wert 3, 4, 5 oder 6, insbesondere 4 oder 5, hat und n den Wert 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere 2, 3 oder 4, hat.
- 5 Vorzugsweise ist die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Ketten- $(\text{CH}_2)_m$ - und - $(\text{CH}_2)_n$ - 6 bis 12 und kann z.B. 7, 8, 9 oder 10 betragen. Verbindungen, bei denen die Gesamtsumme von m und n 7, 8 oder 9 ist, werden besonders bevorzugt.
- 10

Beispiele der jeweiligen Substituenten, die auf der durch Ar angegebenen Phenylgruppe bei den Verbindungen der Formel (Ia) vorhanden sein können, sind solche, wie sie oben im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel (I) beschrieben wurden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung gestellt, bei denen R¹ und R² wie im Zusammenhang mit der Formel (I) definiert sind, X für eine C₁₋₇-Alkylen-, C₂₋₇-Alkenylen- oder C₂₋₇-Alkinylenkette steht und Y für eine Bindung oder eine C₁₋₆-Alkylen-, C₂₋₆-Alkenylen- oder C₂₋₆-Alkinylenkette steht, mit den Maßgaben, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in X und Y nicht größer als 10 ist und daß, wenn X für C₁₋₇-Alkylen steht, Y für C₂₋₆-Alkenylen- oder C₂₋₆-Alkinylen steht und Ar eine wie im Zusammenhang mit der Formel (I) definierte, substituierte Phenylgruppe ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Formel (I) zur Verfügung gestellt, bei denen X und Y wie eben definiert sind, Ar für eine Phenylgruppe steht, die gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, C₁₋₃-

1 Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen, oder durch eine Alkylen-dioxygruppe der Formel -O(CH₂)_pO-, wobei p den Wert 1 oder 2 hat, substituiert ist, und R¹ und R² wie oben im Zusammenhang mit der Formel (I) definiert sind.

5

Besonders wichtige Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die folgenden:

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(hydroxymethyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-benzoldimethanol;

10 4-Hydroxy- α^1 -[[[5-[2-[4-(phenylthio)-phenyl]-ethoxy]-phenyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-piperidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;

15 Methyl-4-[3-[[6-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzoat;

α^1 -[[[6-[4-(4-Amino-3,5-dimethylphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol;
und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

20

Weitere, besonders wichtige Verbindungen gemäß der Erfindung sind:

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(4-hydroxyphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;

25 α^1 -[[[6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol;
und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

30

Weitere, besonders wichtige Verbindungen der Erfindung sind:

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(methylthio)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(methoxymethyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;

35

- 1 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-piperidinyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
- 5 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol;
- 10 N-[4-[4-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]-butansulfonamid;
 und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

Weitere, besonders wichtige Verbindungen der Erfindung
15 sind:
 Ethyl-4-[3-[[6-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzoat;
 Propyl-4-[2-[[6-[2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-hydroxyethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-benzoat;
20 und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

Geeignete physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) schließen Säureadditionssalze, abgeleitet von anorganischen und organischen Säuren, wie die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Maleate, Tartrate, Citrate, Benzoate, 4-Methoxybenzoate, 2- oder 4-Hydroxybenzoate, 4-Chlorbenzoate, p-Toluolsulfonate, Methansulfonate, Ascorbate, Salicylate, Acetate, Fumarate, Succinate, Lactate, Glutarate, Gluconate, Tricarballylate, Hydroxynaphthalincarboxylate, z.B. 1-Hydroxy- oder 3-Hydroxy-2-naphthalincarboxylate, oder Oleate, ein. Die Verbindungen können auch mit geeigneten Basen Salze bilden. Beispiele für solche Salze sind
30 Alkalimetall(z.B. Natrium und Kalium)- und Erdalkalimetall(z.B. Calcium oder Magnesium)-Salze.
35

- 1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine selektive, stimulierende Wirkung auf β_2 -Adrenorezeptoren, was ein besonders vorteilhaftes Profil darstellt. Die stimulierende Wirkung wurde bei der isolierten Trachea des Meerschweinchens demonstriert. Es zeigte sich, daß die Verbindungen eine Relaxation von PGF2 α -induzierten Kontraktionen bewirkten. Beim Test haben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine besonders lange Wirkungsdauer gezeigt.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die mit reversiblen Obstruktionen der Luftwege einhergehen, wie z.B. von Asthma und chronischer Bronchitis.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Behandlung von Frühgeburtsbeschwerden, Depressionen und Stauungs-Herzversagen eingesetzt werden. Sie sind auch als geeignet zur Behandlung von entzündlichen und allergischen Hauterkrankungen, von Glaukom und zur Behandlung von Zuständen, wo es vorteilhaft ist, die Magensäure zu erniedrigen, insbesondere bei gastrischen und peptischen Geschwüren, angezeigt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel (I) und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate zur therapeutischen oder prophylaktischen Verwendung bei Erkrankungen, die beim Menschen oder bei Tieren mit reversiblen Obstruktionen der Luftwege einhergehen.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf beliebigem Weg zur Verabreichung formuliert werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat davon enthalten und

- 1 die zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin formuliert worden sind. Solche Arzneimittel können zum Gebrauch mit physiologisch annehmbaren Trägern oder Streckmitteln, gegebenenfalls auch mit ergänzenden Wirkstoffen, präsentiert werden.
- 5

Die Verbindungen können in einer Form formuliert werden, die für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation oder durch die orale, bukkale, parenterale, topische (mit Einschluß der nasalen) oder rektale Verabreichung geeignet ist. Die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation bzw. Einblasung wird bevorzugt.

- Zur Verabreichung durch Inhalation werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zweckmäßig in Form einer Aerosol-spray-Zubereitung aus unter Druck gesetzten Packungen und unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, wie z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder anderen geeigneten Gasen, oder aus einem Zerstäuber zugeführt. Im Falle von Druckaerosolen kann die Dosiseinheit in der Weise bestimmt werden, daß man ein Ventil zur Abgabe einer dosierten Menge vorsieht.
- 15
 - 20
 - 25
 - 30
- Alternativ können zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation die erfindungsgemäßen Verbindungen die Form einer trockenen, pulverförmigen Zusammensetzung, z.B. eines pulverförmigen Gemisches aus der Verbindung und einer geeigneten Pulvergrundlage, wie Lactose oder Stärke, einnehmen. Die pulverförmige Zusammensetzung kann in Dosiseinheitsform, z.B. Kapseln oder Patronen aus beispielsweise Gelatine, oder eingeblisterten Packungen, aus denen das Pulver mittels einer Inhalations- oder Insufflatorvorrichtung verabreicht wird, vorliegen.

- 1 Für die bukkale Verabreichung kann die Zusammensetzung die Form von Tabletten, Tropfen oder Briefchen einnehmen, die auf herkömmliche Weise formuliert sind.
- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur parenteralen Verabreichung formuliert werden. Formulierungen zur Injektion können in Dosiseinheitsform in Ampullen oder in Vieldosenbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel vorliegen. Die Zusammensetzungen können solche Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in ölichen oder wäßrigen Trägern, einnehmen und sie können Formulierungshilfsmittel, wie Suspendierungs-, Stabilisierungs- und/oder Dispergierungsmittel, enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff auch in Pulverform zur Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor dem Gebrauch vorliegen.

Zur topischen Verabreichung kann das Arzneimittel die Form von Salben, Lotionen oder Cremes einnehmen, die in herkömmlicher Weise formuliert worden sind, wobei z.B. eine wäßrige oder ölige Base verwendet wird. Im allgemeinen werden geeignete Verdickungsmittel und/oder Lösungsmittel zugesetzt. Für die nasale Verabreichung kann die Zusammensetzung die Form eines Sprays einnehmen, der z.B. als wäßrige Lösung oder Suspension oder als Aerosol unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels formuliert worden ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in rektale Zubereitungen, wie Suppositorien oder Retentionseinstläufe, formuliert werden, die z.B. herkömmliche Suppositoriengrundlagen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten können.

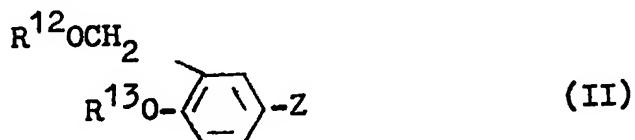
- 1 Wenn die oben beschriebenen Arzneimittel für die orale, bukkale, rektale oder topische Verabreichung vorgesehen sind, dann können sie auch in herkömmlicher Weise als Zubereitungen mit kontrollierter Freisetzung formuliert werden.
- 5

Eine vorgeschlagene Tagesdosis des Wirkstoffs für die Behandlung des Menschen beträgt 0,005 bis 100 mg, die geeigneterweise in ein oder zwei Einzeldosen verabreicht wird. Die genaue, angewendete Dosis hängt naturgemäß vom Alter und vom Zustand des Patienten sowie dem Verabreichungsweg ab. Somit beträgt eine geeignete Dosis für die Verabreichung durch Inhalation 0,0005 bis 10 mg, für die orale Verabreichung 0,02 bis 100 mg und für die parenterale Verabreichung 0,001 bis 2 mg.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch eine Anzahl von Verfahren hergestellt werden, die nachfolgend beschrieben sind. Dabei sind X, Y, Ar, R¹ und R² wie im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) definiert, wenn nichts anderes angegeben ist. Naturgemäß sind bestimmte der unten angegebenen Reaktionen dazu imstande, andere Gruppen in dem Ausgangsmaterial, die in dem Endprodukt gewünscht werden, zu beeinträchtigen, was insbesondere auf die beschriebenen Reduktionsverfahren zu trifft, und zwar ganz besonders dann, wenn Diboran oder Wasserstoff und ein Metallkatalysator verwendet werden und wenn in der erfindungsgemäßen Verbindungen eine Ethylen- oder Acetylenbindung erforderlich ist. Im Einklang mit der herkömmlichen Praxis muß daher darauf geachtet werden, daß Reagentien und/oder Reaktionsbedingungen angewendet werden, bei denen solche Gruppen im wesentlichen inert bleiben. Bei den unten beschriebenen, allgemeinen Verfahren kann die Endstufe der Reaktion die Entfernung einer Schutzgruppe sein. Geeignete Schutz-

- 1 gruppen und ihre Entfernung werden unten beim allgemeinen Verfahren (3) beschrieben.

- Gemäß einem allgemeinen Verfahren (1) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



10

(worin Z für eine Gruppe $\text{CH}-\text{CH}_2$ oder CHCH_2L steht,

- R¹² und R¹³ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten und L für eine Austrittsgruppe, z.B. ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Hydroxycarbonylsulfonyloxygruppe, wie Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, steht) mit einem Amin der allgemeinen Formel (III)

20



- (worin R¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeutet) und anschließende Entfernung von irgendwelchen Schutzgruppen, wenn diese vorhanden sind, wie nachstehend beschrieben, erhalten werden.

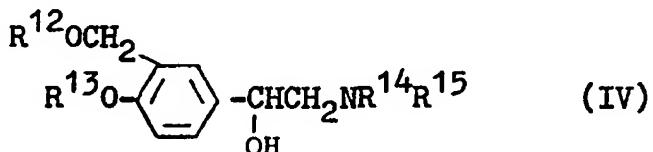
- Die Reaktion kann in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, z.B. eines Alkohols, wie Ethanol, eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, z.B. Chloroform, eines substituierten Amids, z.B. Dimethylformamid, oder eines Ethers, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei einer Temperatur von Umgebungstemperatur bis Rückflußtemperatur, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, wie eines organischen Amins, z. B. Diisopropylethylamin, oder einer anorganischen Base, wie Natriumcarbonat, durchgeführt werden.

- 1 Bei einem weiteren, allgemeinen Verfahren (2) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Alkylierung hergestellt werden. Herkömmliche Alkylierungsverfahren können hierzu angewendet werden.

5

Somit kann z. B. bei einem Verfahren (a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R¹ ein Wasserstoffatom ist, durch Alkylierung eines Amins der allgemeinen Formel (IV)

10



(worin R¹², R¹³, R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeuten und R¹⁵ für ein Wasserstoffatom steht) und anschließende Entfernung irgendeiner Schutzgruppe, wenn eine solche vorhanden ist, hergestellt werden.

Die Alkylierung (a) kann unter Verwendung eines Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel (V)



(worin L wie vorstehend definiert ist) bewirkt werden.

25

Die Alkylierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Säureabfängers, z.B. von an organischen Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, organischen Basen, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, oder Alkylenoxiden, wie Ethylenoxid oder Propylenoxid, durchgeführt. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, oder einem Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Keton, z.B. Butanon oder Methylisobutylketon, einem substituierten Amid, z.B. Dimethylformamid, oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff,

35

- 1 z.B. Chloroform, bei einer Temperatur zwischen Umgebungs-temperatur und Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.
- 5 Gemäß einem weiteren Beispiel (b) eines Alkylierungsverfahrens kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R¹ ein Wasserstoffatom ist, durch Alkylierung eines Amins der allgemeinen Formel (IV), wie vorstehend definiert, mit der Ausnahme, daß R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder eine unter den Reaktionsbedingungen in ein Wasserstoffatom umwandelbare Gruppe ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



- 15 in Gegenwart eines Reduktionsmittels und, erforderlichenfalls, durch anschließende Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen hergestellt werden.

Beispiele für geeignete Gruppen R¹⁵, die in ein Wasserstoffatom umwandelbar sind, sind Arylmethylgruppen, wie Benzyl, α-Methylbenzyl und Benzhydryl.

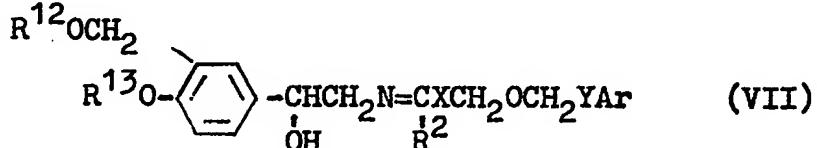
Geeignete Reduktionsmittel schließen Wasserstoff in Anwesenheit eines Metallkatalysators, wie Platin, Platin-oxid, Palladium, Raneynickel oder Rhodium, auf einem Träger, wie Holzkohle, unter Verwendung eines Alkohols, z.B. Ethanol, oder eines Esters, z.B. Ethylacetat, oder eines Ethers, z. B. Tetrahydrofuran, oder Wasser als Reaktionslösungsmittel oder eines Gemisches von Lösungsmitteln, z.B. eines Gemisches von zwei oder mehreren der oben beschriebenen Stoffen, bei Normal- oder erhöhter Temperatur und Druck, z.B. 20 bis 100°C und 1 bis 10 at, ein.

- 1 Alternativ kann, wenn eine oder beide Gruppen von R¹⁴ und R¹⁵ Wasserstoffatome sind, das Reduktionsmittel ein Hydrid, z.B. Diboran, oder ein Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, sein.
- 5 Geeignete Lösungsmittel für die Reaktion mit diesen Reduktionsmitteln hängen von dem jeweils verwendeten Hydrid ab, schließen aber Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, oder Ether, wie Diethylether oder tert.-Butylmethylether, oder Tetrahydrofuran ein.

10

Wenn eine Verbindung der Formel (IV), worin R¹⁴ und R¹⁵ jeweils Wasserstoffatome sind, verwendet wird, dann kann ein Zwischenprodukt-Imin der Formel (VII) gebildet werden

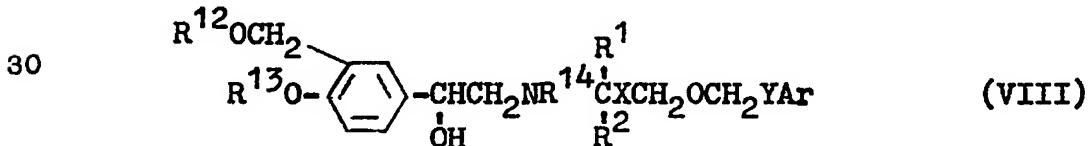
15



(worin R¹² und R¹³ wie bei Formel (II) definiert sind).

20 Die Reduktion des Imins unter Anwendung der oben beschriebenen Bedingungen und erforderlichenfalls nachfolgende Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen liefert eine Verbindung der allgemeinen Formel (I).

25 Bei einem weiteren, allgemeinen Verfahren (3) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Abspaltung der Schutzgruppe eines geschützten Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (VIII)



(worin R¹², R¹³ und R¹⁴ wie oben definiert sind, mit der Ausnahme, daß mindestens eine der Gruppen R¹², R¹³ und R¹⁴ eine Schutzgruppe ist) erhalten werden.

- 1 Die Schutzgruppe kann eine beliebige, herkömmliche Schutzgruppe sein, wie sie z.B. in "Protective Groups in Organic Chemistry, Ed. J.F. McOmie (Plenum Press, 1973), beschrieben werden. Somit können beispielsweise R^{12} und/
- 5 oder R^{13} jeweils Tetrahydropyanyl und R^{14} kann eine Acylgruppe, z.B. Trichloracetyl oder Trifluoracetyl, sein.

Die Abspaltung der Schutzgruppe, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) zu ergeben, kann unter Anwendung

- 10 herkömmlicher Techniken bewerkstelligt werden. Wenn beispielsweise R^{12} und/oder R^{13} Tetrahydropyanyl sind, dann kann diese Schutzgruppe durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen abgespalten werden. Durch R^{14} angegebene Acylgruppen können durch Hydrolyse, z. B. mit einer Base, wie
- 15 Natriumhydroxid, entfernt werden. Eine Gruppe, wie Trichloracetyl, kann durch Reduktion mit beispielsweise Zink und Essigsäure entfernt werden.

Bei einer besonderen Ausführungsform des Abspaltungs-

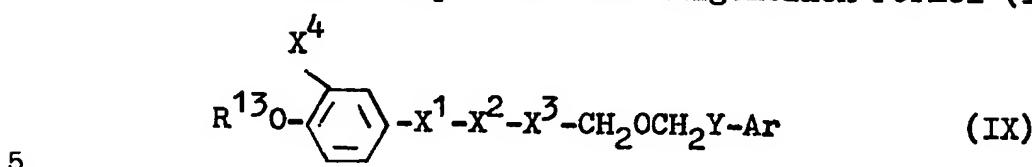
- 20 verfahrens der Schutzgruppe (3) können $R^{12}OCH_2^-$ und $R^{13}O^-$ miteinander eine Schutzgruppe $R^{16}\overset{OCH_2^-}{\cancel{O}}R^{17}$ bilden



- wobei R^{16} und R^{17} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Arylgruppe stehen). Die Schutzgruppe kann unter Verwendung von beispielsweise Salzsäure in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder einem Alkohol, z.B. Ethanol, bei Normaltemperatur oder erhöhter Temperatur abgespalten
- 30 werden.

- Bei einem weiteren, allgemeinen Verfahren (4) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Reduktion hergestellt werden: So kann z. B. eine Verbindung der
- 35 allgemeinen Formel (I) in der Weise hergestellt werden,

- 1 daß man ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (IX)



5

- [worin R¹³ wie im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (II) definiert ist und wobei mindestens eine der Gruppen X¹, X², X³, X⁴ und Y eine reduzierbare Gruppe ist und/ oder Ar eine reduzierbare Gruppe enthält und die ande-
10 re(n) die entsprechende Bedeutung wie folgt einnimmt bzw. einnehmen, nämlich X¹ = -CH(OH)-, X² = -CH₂NR¹⁴, X³ = CR¹R²X, X⁴ = -CH₂OR¹², und Y und Ar wie die Definition für Formel (I) sind] reduziert und erforderlichenfalls anschließend irgendwelche Schutzgruppen entfernt.

15

- Geeignete, reduzierbare Gruppen schließen solche ein, bei denen X¹ eine Gruppe -C=O ist, X² eine Gruppe -CH₂NR¹⁴ (wobei R¹⁴ für eine durch katalytische Hydrierung in Wasserstoff umwandelbare Gruppe, z.B. eine Aryl-
20 methylgruppe, wie Benzyl, Benzhydryl oder α-Methylbenzyl, steht) oder eine Imin(-CH=N-)Gruppe oder eine Gruppe -CONH- ist, X³ eine Gruppe -COX oder eine Gruppe CR¹R²X (worin X für C₂₋₇-Alkenylen oder C₂₋₇-Alkinylen steht) ist oder wobei -X²-X³- eine Gruppe -CH₂N=CR²X ist, X⁴
25 eine Gruppe -CO₂R¹⁸ (wobei R¹⁸ für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe steht) oder -CHO ist und Y für C₂₋₆-Alkenylen oder C₂₋₆-Alkinylen steht und Ar Phenyl ist, das durch eine Gruppe -CO₂R¹⁹ substituiert ist, wobei R¹⁹ eine Aralkylgruppe, wie
30 eine Benzylgruppe, bedeutet.

- Die Reduktion kann unter Verwendung von Reduktionsmitteln bewirkt werden, wie sie herkömmlicherweise zur Reduktion von Carbonsäuren, Aldehyden, Estern, Ketonen, Iminen,
35 Amiden, geschützten Aminen, Ethylenen und Acetylenen ver-

- 1 wendet werden. Wenn beispielsweise X^1 in der allgemeinen Formel (IX) eine $-C=O$ -Gruppe ist, dann kann diese zu einer $-CH(OH)$ -Gruppe reduziert werden, indem man Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators verwendet,
- 5 wie es vorstehend für das Verfahren (2), Teil (b), beschrieben wurde. Alternativ kann das Reduktionsmittel z.B. ein Hydrid, wie Diboran, oder ein Metallhydrid, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Aluminiumhydrid, sein. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel, wenn angemessen einem Alkohol, z.B. Methanol oder Ethanol, oder einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, durchgeführt werden.
- 15 Wenn X^2 in der allgemeinen Formel (IX) eine $-CH_2NR^{14}-$ Gruppe oder die Gruppe $-CH=N-$ ist oder wenn $-X^2-X^3$ für $-CH_2N=CR^2X$ steht, dann kann diese Gruppierung zu einer $-CH_2NH-$ oder CH_2NHCHR^2X -Gruppe durch Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators, wie vorstehend im Zusammenhang mit Verfahren (2), Teil (b), beschrieben, reduziert werden. Alternativ, wenn X^2 oder $-X^2-X^3-$ die Gruppe $-CH=N-$ oder $CH_2N=CR^2X$ ist, kann diese Gruppierung zu einer $-CH_2NH-$ oder CH_2NHCHR^2X -Gruppe unter Verwendung eines Reduktionsmittels und unter Bedingungen reduziert werden, wie sie gerade im Zusammenhang mit der Reduktion von X^1 , wenn diese Gruppe für eine $-C=O$ -Gruppe steht, beschrieben wurden.
- 30 Wenn X^2 oder X^3 in der allgemeinen Formel (IX) eine $-CONH-$ oder $-COX$ -Gruppe bedeutet, dann kann diese Gruppierung zu einer Gruppe $-CH_2NH-$ oder $-CH_2X-$ unter Verwendung eines Hydrids, z.B. von Diboran, oder eines komplexen Metallhydrids, z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel,

- 1 wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, reduziert werden.

Wenn X³ eine Gruppe CR¹R²X ist, wobei X für C₂₋₇-Alkenylen oder C₂₋₇-Alkinyle steht oder Y C₂₋₆-Alkenylen oder C₂₋₆-Alkinyle ist, dann kann diese Gruppierung zu C₂₋₇-Alkylen oder C₂₋₆-Alkylen unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, z.B. Platin oder Palladium, auf einem Träger, wie Holzkohle, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Ethanol oder Methanol, oder einem Ester, z.B. Ethylacetat, oder einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, bei normaler oder erhöhter Temperatur und normalem oder erhöhtem Druck reduziert werden. Alternativ kann, wenn X für C₂₋₇-Alkinyle steht oder Y für C₂₋₆-Alkinyle steht, diese Gruppierung zu C₂₋₇-Alkenylen oder C₂₋₆-Alkenylen reduziert werden, wobei z.B. Wasserstoff und ein Katalysator aus bleivergiftetem Palladium auf Calciumcarbonat in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, oder Lithiumaluminiumhydrid in einem Lösungsmittel, wie Diethylether, bei niedriger Temperatur, z.B. 0°C, angewendet werden.

Wenn X⁴ eine Gruppe -CO₂R¹⁸ oder -CHO bedeutet, dann kann diese Gruppierung zu einer Gruppe -CH₂OH unter Verwendung eines Hydrids, wie Diboran, oder eines komplexen Metallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Di-isobutylaluminiumhydrid oder Lithiumtriethylborhydrid, in einem Lösungsmittel, wie einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, bei einer Temperatur von 0°C bis Rückflußtemperatur reduziert werden.

Wenn Ar für Phenyl steht, das durch eine Gruppe -CO₂R¹⁹ substituiert ist, dann kann diese Gruppierung zu Phenyl,

- 1 das durch eine $-CO_2H$ -Gruppe substituiert ist, unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators, wie oben im Zusammenhang mit Verfahren (2), Teil (b), beschrieben, reduziert werden.

5

Bei den eben beschriebenen Reduktionsverfahren können die Gruppen X^4 und $R^{13}O$ in einer Verbindung der Formel (IX) geeigneterweise miteinander eine Gruppe R^{16}

$$\begin{array}{c} OCH_2^- \\ \diagdown \\ R^{17} \times \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O- \\ \diagup \\ R^{17} \times \end{array}$$

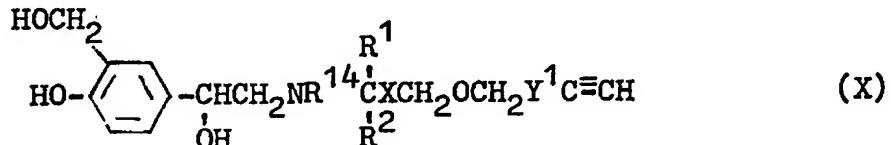
10

darstellen. Nach beendigter Reduktion liefert die Abspaltung dieser Gruppe, wobei z.B. eine verdünnte Säure in einem Lösungsmittel, wie Wasser, bei Normaltemperatur verwendet wird, eine Verbindung der Formel (I).

15

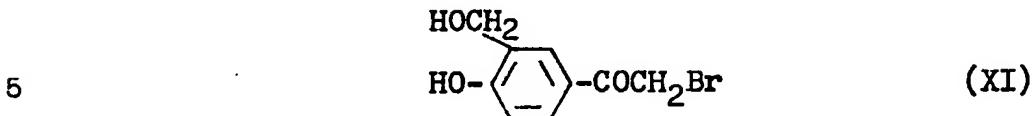
Bei einem weiteren Verfahren kann eine Verbindung der Formel (I), bei der Y für eine C_{2-6} -Alkinylengruppe steht, wobei die Acetylengruppe an die Gruppe Ar angrenzt, durch Umsetzung eines Zwischenproduktes der Formel (X)

20



- 25 (worin Y^1 eine Bindung oder eine C_{1-4} -Alkylengruppe ist und vorzugsweise eine der Gruppierungen R^1 und/oder R^2 ein Wasserstoffatom ist) mit einem Arylhalogenid ArHal (wobei Hal ein Halogenatom, z.B. ein Jodatom, ist) hergestellt werden, wonach sich erforderlichenfalls eine Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen anschließt. Die Reaktion wird in Gegenwart eines Metallkatalysators (z.B. Kupfer) und eines organometallischen Reagens, z.B. Bis-(triphenylphosphino)-palladium(II)-chlorid, und einer Base, wie einem organischen Amin, z.B. Diethylamin-diisopropylethylamin, durchgeführt.

- 1 Zwischenprodukte der Formel (X) können durch Umsetzung eines Bromketons der Formel (XI)



- mit einem Amin $R^{14}HNC(R^1)(R^2)XCH_2OCH_2Y^1C\equiv CH$ in Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat, und eines Lösungsmittels, wie Ethylacetat, und anschließende Reduktion unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Ethanol, hergestellt werden.
- Die bei diesem Verfahren verwendeten Zwischenprodukt-Amine können durch Umsetzung eines Bromids $HC\equiv CY^1CH_2OCH_2XC(R^1)(R^2)Br$ mit einem Amin $R^{14}NH_2$ hergestellt werden. Die Bromide können durch Alkylierung eines geeigneten Alkohols $HC\equiv CY^1CH_2OH$ mit einem disubstituierten Alkan $BrCH_2XC(R^1)(R^2)Br$ in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydroxid, und eines Phasentransferkatalysators, wie Tetrabutylammoniumbisulfat, hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien für diese Reaktion sind entweder bekannt oder können nach Methoden hergestellt werden, die zu Methoden, wie sie zur Herstellung der bekannten Verbindungen verwendet werden, analog sind.
- Es ist auch möglich, eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch ein Verfahren herzustellen, das eine Interumwandlung einer anderen Verbindung der allgemeinen Formel (I) umfaßt.
- So kann beispielsweise eine Verbindung der Formel (I), bei der Ar für Phenyl steht, das durch eine Nitrogruppe substituiert ist, in die entsprechende Verbindung, bei der Ar Phenyl ist, das durch eine Aminogruppe substituiert ist, durch Reduktion umgewandelt werden. Hierzu können herkömmliche Reduktionsmittel verwendet werden,

- 1 z.B. Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Platin oder Palladium, auf einem Träger, wie Holzkohle, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, z.B. Ethanol.
- 5 Bei den oben beschriebenen, allgemeinen Verfahren kann die erhaltene Verbindung der Formel (I) in der Form eines Salzes, zweckmäßig in der Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, vorliegen. Gewünschtenfalls können solche Salze unter Anwendung herkömmlicher Methoden in die entsprechenden freien Basen umgewandelt werden.
- 10

Physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer geeigneten Säure oder Base in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, wie Acetonitril, Aceton, Chloroform, Ethylacetat oder eines Alkohols, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, miteinander umsetzt.

- 15
- 20 Physiologisch annehmbare Salze können auch aus anderen Salzen mit Einschluß von anderen physiologisch annehmbaren Salzen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unter Anwendung herkömmlicher Methoden hergestellt werden.

25 Wenn ein spezielles Enantiomeres einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) benötigt wird, dann kann dieses durch Auflösung eines entsprechenden Racemats einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) unter Anwendung herkömmlicher Methoden erhalten werden.

- 30

Somit kann bei einem Beispiel eine geeignete, optisch aktive Säure dazu verwendet werden, um mit dem Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) Salze zu bilden. Das resultierende Gemisch der isomeren Salze kann

- 35

- 1 beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation in die diastereoisomeren Salze aufgetrennt werden, aus denen das benötigte Enantiomere einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Umwandlung in die erforderliche
- 5 freie Base isoliert werden kann.

Alternativ können Enantiomere einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) aus den geeigneten, optisch aktiven Zwischenprodukten unter Verwendung eines beliebigen, 10 allgemeinen Verfahrens, wie hierin beschrieben, synthetisiert werden.

Spezielle Diastereoisomere einer Verbindung der Formel (I) können durch herkömmliche Methoden, z.B. durch Synthese aus einem entsprechenden, asymmetrischen Ausgangsmaterial, wobei irgendeines der oben beschriebenen Verfahren angewendet wird, oder durch Umwandlung eines Gemisches von Isomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in entsprechende, diastereoisomere Derivate, z.B. Salze, die dann durch herkömmliche Maßnahmen, wie fraktionierte Kristallisation, aufgetrennt werden können, erhalten werden. Racemate von Diastereoisomeren können durch herkömmliche Methoden der Auftrennung, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, der Isomeren der Verbindungen 25 der Formel (I) erhalten werden.

Die bei den oben beschriebenen, allgemeinen Verfahren angewendeten Zwischenprodukte sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach Methoden hergestellt werden, 30 die zu den zur Herstellung der bekannten Verbindungen bekannten Verfahren analog sind. Geeignete Methoden zur Herstellung der Zwischenprodukt-Verbindungen werden z.B. in der GB-PS 2140800A bzw. den offengelegten Unterlagen dieser Patentanmeldung und in den folgenden Beispielen beschrieben.

1 Die Erfindung wird in den Beispielen beschrieben.

Temperaturen sind in °C ausgedrückt. "Getrocknet" bezieht sich auf ein Trocknen unter Verwendung von Magnesiumsulfat, falls nicht anders angegeben. Die Dünnschichtchromatographie (TLC) wurde auf SiO₂ durchgeführt.

Es werden folgende Abkürzungen verwendet: DMF - Dimethylformamid; THF - Tetrahydrofuran; EA - Ethylacetat; ER - Diethylether; [C] - Säulenchromatographie auf Kiesel säure (Merck 9385); [FCS] - Flash-Säulenchromatographie auf Kiesel säure (Merck 9385).

Zwischenprodukt 1, auf das unten Bezug genommen wird, ist α^1 -(Aminomethyl)-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol.

Zwischenprodukt 2

(a) 1-[2-[(6-Bromhexyl)-oxy]-ethyl]-2-(methylthio)-benzol
2,0 g 2-(Methylthio)-benzolethanol und 9,31 g 1,6-Dibrom-
20 hexan wurden 16 h rasch bei Raumtemperatur mit 0,34 g
Tetrabutylammoniumbisulfat und 11 ml 12,5M wäßriger Natriumhydroxidlösung gerührt. Das Gemisch wurde mit 45 ml
Wasser verdünnt, mit 3 x 55 ml ER extrahiert und die kombinierten, organischen Extrakte wurden nacheinander mit
25 45 ml Wasser und 45 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl (8,84 g) wurde durch [FCS] unter Verwendung von ER-Cyclohexan
(0/100 → 2/98) als Elutionsmittel gereinigt, wodurch
die Titelverbindung erhalten wurde, TLC (Cyclohexan-ER,
30 79/1), Rf 0,17.

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

- 1 (b) 1-[2-[(6-Bromhexyl)-oxy]-ethyl]-4-(methylthio)-benzol
(3,08 g) aus 3,06 g 4-(Methylthio)-benzolethanol und
6,3 ml 1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [FCS] unter Elu-
tion mit ER-Cyclohexan (1/99 → 1/40). TLC (Cyclohexan-
ER, 4/1) Rf 0,5.
- 5 (c) 4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-N,N-dimethylbenzol-
amin
(2,03 g) aus Zwischenprodukt 3 (1,87 g) und 1,6-Dibrom-
10 hexan. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclo-
hexan 1/100 → 1/15).
- 15 (d) 1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-4-nitrobenzol
(1,92 g) aus 2,0 g 4-Nitrobenzolbutanol und 4,73 ml 1,6-
Dibromhexan. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-
Cyclohexan (3/200 bis 1/19).
Analyse: für $C_{16}H_{24}BrNO_3$
berechnet: C 53,65% H 6,75% N 3,9% Br 22,3%
gefunden : 54,05 6,95 4,15 22,4.
- 20 (e) 1-[2-[(5-Brompentyl)-oxy]-ethyl]-4-(phenylthio)-benzol
(1,3 g) aus 1,5 g 4-(Phenylthio)-benzolethanol und 3,45 g
1,5-Dibrompentan. Reinigung durch [C] unter Elution mit
Cyclohexan, anschließend mit Cyclohexan-ER (19/1). TLC
25 (Cyclohexan - ER, 9/1) RF 0,3.
- 30 (f) 1-[2-[(6-Bromhexyl)-oxy]-ethyl]-4-(ethylthio)-benzol
(2,25 g) aus 2,0 g Zwischenprodukt 4 und 6,6 g 1,6-Di-
bromhexan. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclo-
hexan, gefolgt von Cyclohexan-ER (19/1). TLC (Cyclohexan-
EA, 19/1) RF 0,2.
- 35 (g) 1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-4-(methylthio)-benzol
(2,7 g) aus 5,6 g 4-(Methylthio)-benzolbutanol und 18,3 g
1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [C] unter Elution mit

- 1 Cyclohexan, gefolgt von Cyclohexan-ER (19/1). TLC (Cyclohexan-ER, 19/1) Rf 0,3.
- (h) 4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzonitril
- 5 (4,7 g) aus 3,5 g Zwischenverbindung 5 und 15,9 g 1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (19/1). TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,2.
- (i) 1-Brom-4-[3-[(6-bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzol
- 10 (13,9 g) aus 12,7 g 4-Brombenzolpropanol und 36,6 g 1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan, gefolgt von Cyclohexan-ER (93/7). TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.
- 15 (j) [(E)-1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-butenyl]-3-methoxy-4-(methoxymethoxy)-benzol
- (1,55 g) aus 1,4 g Zwischenprodukt 6 und 6,13 g 1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit 5% EA-Hexan, ansteigend auf 20%. TLC (25% EA-Cyclohexan)
- 20 Rf 0,5.

Zwischenprodukt 34-(Dimethylamino)-benzolpropanol

- 10,00 g (E)-Ethyl-3-[4-(dimethylamino)-phenyl]-2-propenoat in 80 ml THF wurden zu 5,73 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF unter Stickstoff und unter Rühren bei 0 bis 5° gegeben und das Gemisch wurde 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. 6 ml Wasser wurden unter Eiskühlung und heftigem Rühren zugesetzt. Danach wurden 6 ml 15%ige
- 25 wäßrige Natriumhydroxidlösung und dann 18 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde filtriert und der Niederschlag gut mit 100 ml THF gewaschen. Das mit den Waschwässern kombinierte Filtrat wurde eingedampft und der wäßrige Rückstand mit 80 ml EA extrahiert. Der organische Extrakt
- 30 wurde getrocknet (Na_2SO_4), eingedampft und das zurückge-
- 35

1 wonnnne Öl durch [FCS] gereinigt. Die Elution mit ER-Cyclohexan (1/1) lieferte 3,66 g eines Öls, das in 40 ml Ethanol aufgenommen wurde und zu 1,00 g vorreduziertem 10% Palladiumoxid-auf-Kohle (trocken) in 10 ml Ethanol gegeben wurde. Das gerührte Gemisch wurde bei Raumtemperatur hydriert und der Katalysator entfernt (Hyflo). Die Lösung wurde eingedampft und das zurückgebliebene Öl abdestilliert, wodurch 3,5 g Titelverbindung erhalten wurden. TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,15.

10

Zwischenprodukt 44-(Ethylthio)-benzolethanol

16,0 g 1-Brom-4-(ethylthio)-benzol in 80 ml THF wurden tropfenweise zu 1,82 g Magnesium unter Aufrechterhaltung eines mäßigen Rückflussens gegeben. Die resultierende, trübe Lösung wurde auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit 6,6 g Ethylenoxid in 10 ml THF versetzt. Das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur und 1 h bei Rückflußtemperatur gerührt. 200 ml gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung wurden zugegeben und das Gemisch wurde mit 2 x 200 ml ER extrahiert. Der getrocknete Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (7/3) gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 2,15 g Titelalkohol. TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,4.

25

Zwischenprodukt 54-(3-Hydroxypropyl)-benzonitril

Ein Gemisch aus 9,0 g 4-Brombenzolpropanol, 4,5 g Kupfer(I)-cyanid, 20 mg Kupfer(I)-jodid und 20 ml N-Methyl-2-pyrrolidon wurde 4 h bei 180 bis 190° erhitzt und in eine Lösung von 4,5 g Eisen(III)-chlorid-hexahydrat in 30 ml 2M Salzsäure gegeben. Das Gemisch wurde 15 min auf 70 bis 80° erhitzt und mit 3 x 100 ml EA extrahiert. Der Extrakt wurde mit 50 ml 2M Salzsäure, 50 ml Wasser und 50 ml 2M wässriger Natriumhydroxidlösung gewaschen, ge-

1 trocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (1/1) gereinigt; man erhielt 3,5 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,15.

5

Zwischenprodukt 6

(E)-4-[3-Methoxy-4-(methoxymethoxy)-phenyl]-3-buten-1-ol

25 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) wurden tropfenweise

zu einer gerührten Suspension von 8,03 g (3-Hydroxypro-

10 pyl)-triphenylphosphoniumbromid in 50 ml trockenem THF, das auf 0° abgekühlt worden war, unter Stickstoff gegeben. Die resultierende, blutrote Lösung wurde 10 min bei 0°

gerührt und sodann tropfenweise während 5 min mit 3,60 g

3-Methoxy-4-(methoxymethoxy)-benzaldehyd in 10 ml trocke-

15 nem THF versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 4 h gerührt. 10 ml Wasser wurden zugesetzt und der Hauptteil des Lösungsmittels wurde im Vakuum bei 40° entfernt. Eine Lösung des zurückgebliebenen Öls in 200 ml ER wurde mit 150 ml Wasser gewaschen,

20 getrocknet, mit Holzkohle behandelt, eingeengt und durch [FCS] unter Elution mit EA-Hexan (1/1) gereinigt; auf diese Weise erhielt man 1,55 g Titelverbindung. TLC (EA-Hexan, 1/1) Rf 0,30.

25 Zwischenprodukt 7

1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-3-methoxy-4-(methoxymethoxy)-benzol

Eine Lösung aus 2,05 g Zwischenprodukt 2j in 30 ml absolutem Ethanol wurde auf einem vorreduziertem Katalysator

30 aus 10% PdO auf Kohle (0,2 g, 50%ige Paste in Wasser) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme (130 ml) beendigt war. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° entfernt. Auf diese Weise erhielt man 2,05 g Titelverbindung. TLC

35 (EA-Hexan, 1/2) Rf 0,64.

Zwischenprodukt 84-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-2-methoxyphenol

Ein Gemisch aus 1,50 g Zwischenprodukt 7, 0,78 g 4-Toluolsulfonsäure in 3 ml Wasser und 27 ml THF wurde 2,5 h am Rückfluß gekocht, abgekühlt und das Lösungsmittel bei 40° im Vakuum entfernt. Das zurückgebliebene Öl wurde in 50 ml EA aufgenommen und die Lösung mit 50 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit 20% EA-Hexan ließ 10 ferte 1,0 g Titelverbindung. TLC (EA-Hexan, 1/2) Rf 0,56.

Zwischenprodukt 96-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-1-hexanol

70,9 g Hexan-1,6-diol wurden in einem Wasserbad bei ca. 15 60° geschmolzen. Die Schmelze wurde auf 45° abgekühlt und rasch mit 16,82 g Dihydropyran und anschließend mit 0,1 ml 10N Salzsäure versetzt. Das Gemisch wurde gerührt und kaltes Wasser zugegeben, um eine Reaktionstemperatur von ungefähr 50° aufrechtzuerhalten. Nach dem Nachlassen 20 der exothermen Reaktion wurde das Gemisch 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 500 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 250 ml ER extrahiert. Die ER-Lösung wurde mit 3 x 500 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt, wodurch ein Öl erhalten wurde, das durch [FCS] unter Elution mit EA-Hexan (1/1) gereinigt wurde. Man erhielt 25 19,6 g Titelverbindung. TLC (EA-Hexan, 1/1) Rf 0,40.

Zwischenprodukt 106-[(2-Propinyl)-oxy]-1-hexanol

30 Ein Gemisch aus 18,6 g Zwischenprodukt 9, 14,88 g Propargylbromid (80% in Toluol), 200 ml 40%ige (Gew./Vol.) wäßrige Natriumhydroxidlösung und 3,34 g Tetrabutylammoniumbisulfat wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 500 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 250 ml ER extrahiert. 35 Die ER-Lösung wurde getrocknet und eingeengt, wodurch ein

- 1 Öl erhalten wurde, das in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 2N Salzsäure aufgenommen wurde. Nach 2stündigem Rühren wurde das Methanol im Vakuum bei 40° entfernt, die zurückgebliebene, wässrige Phase mit 100 ml Kochsalzlösung verdünnt, mit 2 x 75 ml ER extrahiert, getrocknet, eingeengt und durch [FCS] unter Elution mit 25% EA-Cyclohexan gereinigt. Man erhielt 8,6 g Titelverbindung. TLC (EA-Hexan, 1/4) Rf 0,16.

10 Zwischenprodukt 11

- 6-[3-(4-Aminophenyl)-2-propinyl]-oxy]-hexanol
100 mg Kupfer(I)-jodid wurden unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung von 5,5 g 4-Jodbenzolamin, 3,9 g Zwischenprodukt 10 und 175 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid in 60 ml Diethylamin gegeben. Nach 24 h wurde das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand zwischen 100 ml 8%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung und 100 ml EA verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingeengt und durch [FCS] unter Elution mit Hexan-EA (1/1) gereinigt. Man erhielt 3,9 g Titelverbindung. TLC (Hexan-ER, 1/1) Rf 0,05.

Zwischenprodukt 12

- 6-[3-(4-Aminophenyl)-propoxy]-hexanol
(3,8 g), Fp. 39 bis 41°, aus Zwischenprodukt 11 (3,9 g) in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 7.

Zwischenprodukt 13

- 6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-propoxy]-hexanol
3,25 g N-Chlorsuccinimid wurden unter Stickstoff zu einer Lösung von 2,9 g Zwischenprodukt 12 in 30 ml DMF gegeben. Die Lösung wurde 90 min bei 40° gerührt, das Lösungsmittel abgedampft und 100 ml ER zu dem Rückstand gegeben.
Das Gemisch wurde filtriert (Hyflo) und das Filtrat auf

1 Kieselsäure abgedampft und [FCS] unter Elution mit Hexan-ER (1/1) unterworfen, wobei man 2,1 g Titelverbindung erhielt. TLC (Hexan-ER, 1/1) Rf 0,19.

5 Zwischenprodukt 14

4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-2,6-dichlorbenzolamin

Eine Lösung von 3,68 g Triphenylphosphin in 15 ml Dichlormethan wurde zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von 2,0 g Zwischenprodukt 13 und 2,32 g Tetrabromkohlenstoff

10 in 35 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wurde 30 min bei 0° gerührt, auf Kieselsäure abgedampft und der [FCS] unter Elution mit Hexan-ER (9/1) und anschließend [C] unter Elution mit Hexan-ER (15/1 bis 9/1) unterworfen. Man erhielt 1,9 g Titelverbindung. TLC (Hexan-ER, 9/1) Rf 0,36.

15

Zwischenprodukt 15

4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzaldehyd

18 ml (1,65M) n-Butyllithium in Hexan wurden tropfenweise zu 12,0 g Zwischenprodukt 2i in 30 ml THF bei 0° unter

20 Stickstoff gegeben. Die Lösung wurde 20 min bei -78° gerührt und tropfenweise mit 2,66 g DMF versetzt. Die Lösung wurde 1 h bei -78° und 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 50 ml Wasser behandelt und mit 2 x 200 ml ER extrahiert. Der getrocknete Extrakt wurde eingedampft und
25 der Rückstand durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (13/5) gereinigt. Man erhielt 6,8 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,33.

Zwischenprodukt 16

30 4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzolmethanol

0,28 g Natriumborhydrid wurden portionsweise bei 0° unter Stickstoff zu 1,5 g Zwischenprodukt 15 in 25 ml Methanol gegeben. Die Lösung wurde 5 min bei 0° und 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 20 ml Wasser behandelt.

35 Methanol wurde unter verminderter Druck abgedampft und der

- 1 Rückstand mit 2 x 50 ml ER extrahiert, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 1,42 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,2.
- 5 Zwischenprodukt 17
4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzolethanol
 16,5 ml (1,6 M) n-Butyllithium in Hexan wurden tropfenweise bei -78° unter Stickstoff zu 10 g Zwischenprodukt 21 in 25 ml THF gegeben. Die Lösung wurde 40 min bei -78° gerührt und mit 2,32 g Ethylenoxid in 10 ml THF versetzt. Die Mischung wurde langsam auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen, 30 min gerührt, mit 100 ml gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung behandelt und mit 3 x 100 ml ER extrahiert. Der getrocknete Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (3/1) gereinigt. Man erhielt 4,8 g Titelverbindung. TLC SiO₂ (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,25.
- 20 Zwischenprodukt 18
4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzamid
 Ein Gemisch aus 3,0 g Zwischenprodukt 2H, 8 ml 50%igem Wasserstoffperoxid, 4 ml Ethanol und 2 ml (1M) wäßriger Natriumhydroxidlösung wurde 2 h bei 50 bis 60° gerührt, mit 10 ml (2M) Salzsäure behandelt und mit 3 x 50 ml ER extrahiert. Der getrocknete Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand durch [C] unter Elution mit ER gereinigt. Man erhielt 2,35 g Titelverbindung, Fp. 79 bis 82°.
- 30 Zwischenprodukt 19
1-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-4-(methoxymethyl)-benzol
 0,72 g Natriumhydrid (60%ige Dispersion) wurden portionsweise zu einer Lösung von 6 g Zwischenprodukt 16 und 12,6 g Methyljodid in 50 ml THF gegeben. Das Gemisch wurde 3h am Rückfluß gekocht, mit 50 ml Wasser behandelt, mit 3 x 100 ml ER extrahiert, getrocknet, eingedampft und durch

- 1 [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (9/1) gereinigt. Man erhielt 4,0 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,8.
- 5 Zwischenprodukt 20
1-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-4-(brommethyl)-benzol
(6,8 g) aus 8,0 g Zwischenprodukt 16 in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 14. TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,3.
- 10 Zwischenprodukt 21
4-[[4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-phenyl]-methyl]-morpholin
Ein Gemisch aus 5,0 g Zwischenprodukt 20, 1,5 g Morphin, 50 ml THF und 1,8 g Kaliumcarbonat wurde 16 h bei Zimmertemperatur gerührt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch [C] unter Elution mit ER gereinigt. Man erhielt 3,3 g Titelverbindung. TLC (ER) Rf 0,15.
- 15 Zwischenprodukt 22
4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzoësäure
Eine Lösung aus 5,34 g Chromtrioxid in 4,6 ml (18M) Schwefelsäure und 14 ml Wasser wurde tropfenweise bei 0° zu 4,5 g Zwischenprodukt 15 in 50 ml Aceton gegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 30 ml Kochsalzlösung verdünnt, mit 2 x 50 ml ER extrahiert, getrocknet, eingedampft und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (3/1) gereinigt. Man erhielt 2,4 g Titelverbindung, Fp. 70 bis 71°.
- 20 Zwischenprodukt 23
Methyl-4-[3-[(6-bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzoat
Ein Gemisch aus 2,4 g Zwischenprodukt 22, 1 Tropfen (18M) Schwefelsäure und 10 ml Methanol wurde 48 h am Rückfluß gekocht. Der Rückstand wurde zwischen 20 ml (1M) Natriumbicarbonatlösung und 100 ml ER verteilt. Die getrocknete,

1 organische Phase wurde abgedampft und der Rückstand durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (9/1) gereinigt. Man erhielt 2,1 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,6.

5

Zwischenprodukt 24

4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzolacetonitril

Ein Gemisch aus 6,5 g Zwischenprodukt 20, 0,83 g Natriumcyanid und 50 ml trockenem Dimethylsulfoxid wurde 16 h

10 bei Zimmertemperatur gerührt, mit 300 ml Wasser versetzt, mit 3 x 200 ml ER extrahiert, getrocknet, eingedampft und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (3/1) gereinigt. Man erhielt 3,0 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,3.

15

Zwischenprodukt 25

4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzolacetamid

Ein Gemisch aus 3,0 g Zwischenprodukt 24 und 15 ml (11M)

Salzsäure wurde 16 h heftig gerührt, mit 150 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 100 ml EA extrahiert. Der getrocknete Extrakt wurde abgedampft und der Rückstand mit 50 ml ER verrieben. Man erhielt 2,55 g Titelverbindung, Fp. 110 bis 113°.

25 Zwischenprodukt 26

1-[2-(4-Brombutoxy)-ethyl]-4-nitrobenzol

(8,97 g) aus 7,25 g 4-Nitrobenzolethanol und 28,1 g 1,4-

Dibrombutan auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 2a.

Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan

30 (0/100, dann 5/95).

Zwischenprodukt 27

Ethyl- α -acetyl- ε -[2-(4-nitrophenyl)-ethoxy]-hexanoat

3,69 g Ethylacetacetat wurden tropfenweise unter Rück-

35 fluß zu einer Lösung aus 0,67 g Natriumlösung in 60 ml

1 Ethanol gegeben. 7,60 g Zwischenprodukt 26 wurden tropfenweise zugesetzt. Die Suspension wurde 16 h am Rückfluß gekocht, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 75 ml Wasser und 3 x 150 ml ER verteilt und die 5 getrockneten, etherischen Extrakte wurden abgedampft. Der Rückstand wurde durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/3) gereinigt. Man erhielt 2,07 g Titelverbindung.

Zwischenprodukt 28

10 7-[2-(4-Nitrophenyl)-ethoxy]-2-heptanon

Ein Gemisch aus 7,4 ml (1M) wäßrigem Natriumhydroxid und 2,0 g Zwischenprodukt 27 wurde 16 h bei Zimmertemperatur gerührt und tropfenweise mit 0,58 ml (18M) Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde 6 h bei 75° erhitzt und dann 15 mit 3 x 50 ml ER extrahiert. Die getrockneten, organischen Extrakte wurden eingedampft. Man erhielt 1,40 g Titelverbindung.

Zwischenprodukt 29

20 1-[2-[(6,6-Dimethoxyheptyl)-oxy]-ethyl]-4-nitrobenzol

Ein Gemisch aus 5 ml Methanol, 2,5 mg 4-Toluolsulfonsäure, 1,0 g Trimethyl-o-formiat und 1,34 g Zwischenprodukt 28 wurde 1 h bei Zimmertemperatur stehengelassen, mit 10 ml 8%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung verdünnt 25 und mit 3 x 15 ml ER extrahiert. Die vereinigten, getrockneten (Na_2SO_4), organischen Extrakte wurden eingedampft. Man erhielt 1,37 g Titelverbindung.

Zwischenprodukt 30

30 7-[2-[4-(Dimethylamino)-phenyl]-ethoxy]-2-heptanon

1,36 g Zwischenprodukt 29, 1,35 g wäßrige Formaldehydlösung (37%ig) in 5 ml Ethanol mit 10% Palladiumoxid-auf-Holzkohle (50%ige Paste in Wasser) wurde bei Raumtemperatur unter einem Druck von $3,52 \text{ kg/cm}^2$ (50 psi) hydriert. 35 Das Reaktionsgemisch wurde filtriert (Hyflo) und einge-

- 1 dampft. Man erhielt ein Öl, das in 10 ml THF aufgelöst und 24 h mit 10 ml 1N wäßriger Salzsäure stehengelassen wurde. Soda wurde mit 50 ml 8%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und die wäßrige Phase mit 3 x 50 ml ER extrahiert. Die getrockneten (Na_2SO_4) Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand wurde durch [FCS] unter Elution mit ER-Hexan-Triethylamin (50/50/1) gereinigt. Man erhielt 0,72 g Titelverbindung.
- 10 Die Zwischenprodukte 31 und 32 wurden auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 2a hergestellt.

Zwischenprodukt 31

1-[2-[(5-Brompentyl)-oxy]-ethyl]-4-(methylthio)-benzol

- 15 (10,7 g) aus 7,44 g 4-(Methylthio)-benzolethanol und 30,48 g 1,5-Dibrompentan. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/100 bis 3/97). TLC (ER-Cyclohexan, 1/79) Rf 0,08.

Zwischenprodukt 32

1-[2-[(6-Bromhexyl)-oxy]-ethyl]-4-nitrobenzol

- (9,52 g) aus 10,25 g 4-Nitrobenzolethanol und 27 ml 1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (0/100 bis 1/19). TLC (ER-Cyclohexan, 1/19)

25 Rf 0,11.

Zwischenprodukt 33

7-[2-[(4-(Methylthio)phenyl)-ethoxy]-2-heptanon

- 30 5,00 g Zwischenprodukt 31 in 7,0 ml ER wurden tropfenweise zu 0,384 g Magnesiumspänen mit einem Jodkristall bei Raumtemperatur unter Stickstoff und unter Rühren gegeben. Das gerührte Gemisch wurde 3 h unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt und die Lösung des Grignard-Reagens langsam zu einer gerührten Lösung aus 2,86 g Essigsäureanhydrid in 70 ml ER über einen Zeitraum von 1 h gegeben,

- 1 wobei die Temperatur zwischen -60 und -70° gehalten wurde.
Nach weiteren 2 h bei -60 bis -70° wurde das Reaktions-
gemisch auf -10° erwärmen gelassen und mit 20 ml einer
gesättigten, wässrigen Ammoniumchloridlösung behandelt. Die
5 ER-Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit
3 x 40 ml ER extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden
mit 30 ml 2N Natriumhydroxid und 30 ml Kochsalzlösung ge-
waschen. Die Waschwässer wurden mit 3 x 40 ml ER extra-
hiert und die mit den vorhergehenden Extrakten kombinier-
10 ten Extrakte wurden getrocknet und eingedampft. Das zu-
rückbleibende Öl (3,73 g) wurde durch [FCS] unter Elution
mit ER-Hexan (1/14 bis 1/7) und dann ER-Cyclohexan (1/7)
gereinigt, wobei man 2,17 g Titelverbindung erhielt.
Analyse: für C₁₆H₂₄O₂S
15 berechnet: C 68,55% H 8,65% S 11,45%
gefunden : 69,9 9,2 11,05.

Zwischenprodukt 34

N-[6-[2-(4-Nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-benzolmethanamin

- 20 25,9 g Zwischenprodukt 32 wurden tropfenweise während
40 min zu 62 ml Benzylamin bei 120° (Bad) gegeben. Nach
2 h bei 120° wurde das Gemisch abgekühlt und mit 750 ml
Wasser und 375 ml 2N wässriger Salzsäure versetzt. Das Ge-
misch wurde mit 3 x 800 ml EA extrahiert und die kombinier-
25 ten Extrakte wurden mit 1 l 2N wässriger Natriumcarbonat-
lösung, 500 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet
(Na₂SO₄) und eingedampft. Das resultierende Öl (30,4 g)
wurde durch [FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan-Tri-
ethylamin (25/75/1) gereinigt. Man erhielt 22,58 g Titel-
30 verbindung. TLC (EA-Cyclohexan, 1/2) mit einigen Tropfen
Triethylamin, Rf 0,33.

Zwischenprodukt 35

2-Brom-1-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxan-6-yl)-ethanon

- 35 10 g 2-Methoxypropen wurden während 15 min zu einer ge-

- 1 rührten Lösung von 5 g 2-Brom-1-[4-hydroxy-3-(hydroxy-methyl)-phenyl]-ethanon und 0,5 g Toluol-4-sulfonsäure in 100 ml Dichlormethan bei 23° gegeben. Das Gemisch wurde 3 h gerührt, durch einen Bausch von Triethylamin-
- 5 desaktivierter Kieselsäure filtriert und zu einem Öl eingedampft. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin-desaktivierte Kieselsäure) unter Elution mit Cyclohexan-EA (19/1) lieferte 4,8 g Titel-Acetal als Öl. Eine kleine Probe wurde aus Leichtpetroleum (Kp.60-80°) kristallisiert. Man
- 10 erhielt weiße Kristalle, Fp. 47 bis 48°.

Zwischenprodukt 36

2,2-Dimethyl- α -[[[6-[2-(4-nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-
(phenylmethyl)-amino]-methyl]-6-(4H-1,3-benzodioxinmethanol)

- 15 Eine Lösung aus 6,0 g Zwischenprodukt 35, 7,5 g Zwischenprodukt 34 und 2,75 g N,N-Diisopropylethylamin in 50 ml THF wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zu einem Öl eingeengt, das in 150 ml Methanol/THF (2/1) gelöst, in einem Eisbad abgekühlt und portionsweise unter Stickstoff mit 1,5 g Natriumborhydrid behandelt und schließlich über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt wurde. 100 ml Wasser und 100 ml EA wurden zugesetzt und die Phasen abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde erneut mit 100 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Öl eingeengt. Dieses wurde durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA-Triethylamin (66/33/1) gereinigt. Man erhielt 9,0 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-EA-Triethylamin, 66/33/1) Rf 0,16.
- 20
- 25
- 30

Zwischenprodukt 37

α -[[[6-[2-(4-Aminophenyl)-ethoxy]-hexyl](phenylmethyl)-amino]-methyl]-2,2-dimethyl-6-(4H-1,3-benzodioxinmetha-

35 nol)

- 1 1,0 g Zwischenverbindung 36 wurde in 35 ml Ethanol über
100 mg vorreduziertem 5%igen Platinoxid-auf Kohlenstoff
1,5 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert (Hyflo)
und das Ethanol abgedampft. Man erhielt 870 mg Titel-
5 verbindung. TLC (Cyclohexan-EA-Triethylamin, 66/33/1)
Rf 0,06.

Zwischenprodukt 38

N-[4-[2-[[6-[[2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-
10 hydroxyethyl]-(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-
phenyl]-formamid

2,5 g Zwischenprodukt 37 in n-Butylformiat wurden 2 h
unter Rückfluß gerührt. Das Butylformiat wurde abgedampft,
der Rückstand in Methanol gelöst, mit 200 mg Kaliumcarbo-
15 nat versetzt und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur ge-
röhrt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 50 ml EA
extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Kochsalz-
lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Öl
konzentriert. Dieses wurde durch [FCS] unter Elution mit
20 ER gereinigt. Man erhielt 1,64 g Titelverbindung. TLC
(EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,56.

Zwischenprodukt 39

2,2-Dimethyl- α -[[[6-[2-[(4-methylamino)-phenyl]-ethoxy]-
25 hexyl]- (phenylmethyl)-amino]-methyl]-6-(4H-1,3-benzo-
dioxinmethanol)

Zu einer gerührten Suspension von 200 mg LiAlH_4 in 15 ml
trockenem THF gab man unter Stickstoff während 5 min eine
Lösung aus 1,64 g Zwischenprodukt 38 in 10 ml trockenem
30 THF. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluß
gerührt, abgekühlt, vorsichtig mit 10 ml Wasser behandelt
und mit 2 x 25 ml EA extrahiert. Die organischen Extrakte
wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrock-
net (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,46 g
35 Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,74.

1 Zwischenprodukt 40

- 2,2-Dimethyl- α -[[[6-[2-[(4-methylamino)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-6-(4H-1,3-benzodioxinmethanol)
(260 mg) aus 350 mg Zwischenprodukt 39 auf ähnliche Wei-
se wie Zwischenprodukt 7. TLC (EA-Triethylamin, 99/1)
Rf 0,06.

Zwischenprodukt 41

(Phenylmethyl)-4-[3-[(6-bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzoat

- 10 Ein Gemisch aus 2,8 g Zwischenprodukt 22, 10 ml Benzyl-alkohol und 1 Tropfen (18M) Schwefelsäure wurde 20 h am Rückfluß gekocht und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (19/1) gereinigt. Man erhielt 1,5 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 19/1) Rf 0,2.

15

Zwischenprodukt 42

(Phenylmethyl)-4-[3-[[6-[[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzoat

- 20 Ein Gemisch aus 0,7 g Zwischenprodukt 1, 1,5 g Zwischenprodukt 41, 0,65 g N,N-Diisopropylethylamin und 20 ml DMF wurde 2 h bei 70 bis 75° erhitzt, in 50 ml (1M) wäßrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit 3 x 100 ml EA extrahiert. Der getrocknete Extrakt lieferte beim Eindampfen ein Öl. Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) und anschließendes Verreiben mit 10 ml ER ergab 0,6 g Titelverbindung, Fp. 51 bis 52°.

30 Zwischenprodukt 43

2,2,2-Trifluor-N-[6-[2-(4-nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-N-(phenylmethyl)-acetamid

- 5,2 g Zwischenprodukt 32 wurden tropfenweise im Verlauf von 30 min zu 12,25 g Benzylamin bei 120° (Bad) gegeben.
Das Gemisch wurde 2 h bei 120° gehalten, abgekühlt und mit

1 150 ml Wasser und 75 ml 2N wäßriger Salzsäure versetzt.
Das Gemisch wurde mit 2 x 200 ml und 1 x 100 ml EA extra-
hiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit 200 ml 2N
wäßriger Natriumcarbonatlösung, 200 ml Kochsalzlösung ge-
5 waschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft, wobei man
5,76 g eines Öls erhielt. Das Öl in 15 ml Dichlormethan
und 2,5 ml Triethylamin wurde mit Eis gekühlt und mit
2,55 ml Trifluoressigsäureanhydrid in 10 ml Dichlormethan
5 min behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere
10 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Nach 64 h wurden
20 ml Dichlormethan zugesetzt und das Gemisch wurde mit
20 ml 2N wäßriger Salzsäure, 20 ml 8%iger wäßriger Na-
trumbicarbonatlösung, 20 ml Wasser und 20 ml Kochsalz-
lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft,
15 wobei man 7,46 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde durch
[FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan-Triethylamin (20/
80/1) gereinigt. Man erhielt 5,91 g Titelverbindung. TLC
(EA-Cyclohexan, 1/2, + einige Tropfen Triethylamin) Rf
0,45.

20

Zwischenprodukt 44

N-[6-[2-(4-Aminophenyl)-ethoxy]-hexyl]-2,2,2-trifluor-N-
(phenylmethyl)-acetamid

(3,57 g) aus 4,95 g Zwischenprodukt 43 auf ähnliche Wei-
25 se wie Zwischenprodukt 37. Reinigung durch [FCS] unter
Elution mit EA-Cyclohexan (1/2) und mit 1% Triethylamin.
TLC (EA-Cyclohexan, 1/2, + einige Tropfen Triethylamin)
Rf 0,24.

30

Zwischenprodukt 45

N-[6-[2-[4-(1-Piperidinyl)phenyl]-ethoxy]-hexyl]-benzol-
methanamin

Eine Lösung aus Zwischenprodukt 44, 1,2 g 1,5-Dibrom-
pentan und 650 mg N,N-Diisopropylethylamin in 100 ml DMF
35 wurde über Nacht bei 100° gerührt und dann im Vakuum zu

- 1 einem Feststoff eingeengt, der zwischen 100 ml Wasser und 75 ml EA verteilt wurde. Die wäßrige Schicht wurde erneut mit 2 x 75 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das resultierende Öl in 20 ml Methanol wurde mit 1,38 g Kaliumcarbonat behandelt und 5 Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Zusätzliche wurden 1,38 g Kaliumcarbonat nach 24 h und 48 h zugesetzt. Man gab 100 ml Wasser zu und extrahierte das Gemisch mit 3 x 50 ml EA. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingeengt und durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1) gereinigt. Man erhielt 1,0 g Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf
10 15 0,29.

Zwischenprodukt 46

4-Hydroxy- α^1 -[[[phenylmethyl)-[6-[2-[4-(1-piperidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimeth-

- 20 nol
- Eine Lösung aus 310 mg 2-Brom-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethanon, 500 mg Zwischenprodukt 45 und 320 mg N,N-Diisopropylethylamin in 15 ml THF wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann filtriert. Das Filtrat wurde zu einem Öl eingeengt, das in Methanol/THF (~9/1, 10 ml) aufgelöst, in einem Eisbad gekühlt, mit NaBH_4 (150 mg) behandelt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt wurde. 25 ml Wasser wurden zugesetzt und das Gemisch wurde mit 3 x 25 ml EA extrahiert.
25 30 35 Die organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingeengt und durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA-Triethylamin (50/50/1) und dann mit EA-Triethylamin (99/1) gereinigt. Man erhielt 210 mg Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf
0,68.

1 Zwischenprodukt 47

N-[4-[2-[[6-[[2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-acetamid

5 (1,5 g) aus 2,0 g Zwischenprodukt 37 und 805 mg Essigsäureanhydrid auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 74a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,36.

10 Zwischenprodukt 48

N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-acetamid

470 mg Zwischenprodukt 47 wurden über Nacht in 5 ml Methanol, enthaltend 1 ml 2N Salzsäure, gerührt. Man gab 15 ml 8%ige wäßrige Natriumbicarbonatlösung zu und extrahierte Das Gemisch mit 2 x 20 ml EA. Die kombinierten, organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 20 400 mg Titelverbindung. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,52.

Zwischenprodukt 49

α -[[[6-[2-[(4-Ethylamino)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]- (phenylmethyl)-amino]-methyl]-2,2-dimethyl-6-(4H-1,3-benzodioxinmethanol)

(830 mg) aus 1,04 g Zwischenprodukt 47 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 39. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,64.

30

Zwischenprodukt 50

α -[[[6-[2-(4-Ethylamino)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]- (phenylmethyl)-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzodimethanol

(720 mg). TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,54.

35 Hergestellt aus 780 mg Zwischenprodukt 49 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 48.

1 Zwischenprodukt 51

N-[4-[2-[[6-[[2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-N-Methylacetamid

5 (680 mg) aus 1,14 g Zwischenprodukt 39 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 47. TLC (ER) Rf 0,27.

10 Zwischenprodukt 52

N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-N-methylacetamid

(410 mg); TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,49. Hergestellt aus Zwischenprodukt 51 in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 48.

15

Zwischenprodukt 53

Butyl-[4-[2-[[6-[(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-carbamat

Eine Lösung aus 2,1 g Zwischenprodukt 44 und 675 mg N,N-Diisopropylethylamin in 25 ml THF wurde tropfenweise mit einer Lösung aus 710 mg n-Butylchlorformiat in 5 ml THF behandelt und dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. 25 ml ER wurden zugesetzt, der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zu einem Öl eingeengt, das in 25 ml Methanol aufgelöst, mit 1,38 g Kaliumcarbonat behandelt und über Nacht gerührt wurde. 50 ml Wasser wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde mit 3 x 30 ml EA extrahiert und die organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingeengt und durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1) gereinigt. Man erhielt 1,78 g Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,32.

Zwischenprodukt 54

35 Butyl-[4-[2-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-carbamat

- 1 (290 mg) TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,78. Aus 365 g 2-Brom-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethanon und 640 mg Zwischenprodukt 53 in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 46. Gereinigt durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA-Triethylamin (50/50/1) und EA-Methanol-Triethylamin (95/5/1).

Zwischenprodukt 55

1-Jod-4-(2-methoxyethoxy)-benzol

- 10 Ein Gemisch aus 1,0 g 4-Jodphenol, 0,7 g 1-Brom-2-methoxyethan, 0,83 g Kaliumjodid, 0,7 g Kaliumcarbonat und 10 ml Methylisobutylketon wurde 18 h am Rückfluß erhitzt, mit 50 ml ER verdünnt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert und lieferte 0,83 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,6.

Zwischenprodukt 56

1-Brom-6-[(2-propinyl)-oxy]-hexan

- (15,0 g) aus 5,6 g Propargylalkohol und 73,2 g 1,6-Dibromhexan auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 2a. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan und anschließend Cyclohexan-ER (19/1). TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.

25 Zwischenprodukt 57

N-[6-[(2-Propinyl)-oxy]-hexyl]-benzolmethanamin

- 1,5 g Zwischenprodukt 56 wurden tropfenweise bei 120° zu 10 ml Benzylamin gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei ca. 120° gerührt, abgekühlt und zu 50 ml (2M) Salzsäure geben. Das Gemisch wurde mit 2M wäßriger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und mit 2 x 200 ml ER extrahiert. Der getrocknete Extrakt wurde eingedampft und überschüssiges Benzylamin unter verminderter Druck entfernt (etwa 10 ml). Der Rückstand wurde durch [C] unter Elution mit ER gereinigt. Man erhielt 0,96 g Titelverbindung. TLC (ER) Rf 0,1.

1 Zwischenprodukt 58

4-Hydroxy- α^1 -[[phenylmethyl)-[6-[2(2-propinyl)-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

Ein Gemisch aus 8,0 g 2-Brom-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethanon, 7,0 g Zwischenprodukt 57, 31 ml 2M wäßriger Natriumcarbonatlösung und 40 ml EA wurde 3 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 50 ml Wasser behandelt und mit 2 x 100 ml EA extrahiert. Der getrocknete (Na_2SO_4) Extrakt wurde eingedampft, der Rückstand in 150 ml Ethanol gelöst und portionsweise bei 0° unter Stickstoff mit 5,7 g NaBH_4 behandelt, dann 2 h bei 0° und 16 h bei Zimmertemperatur gerührt und schließlich Ethanol unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 2 x 100 ml Methanol behandelt, eingeengt und durch [C] unter Elution mit ER gereinigt. Man erhielt 3,5 g Titelverbindung. TLC (ER) Rf 0,35.

20 Zwischenprodukt 59

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-2-propinyl]-oxy]-hexyl]- (phenylmethyl)-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

(0,25 g) aus 0,5 g Zwischenprodukt 58 und 0,35 g Zwischenprodukt 55 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 11. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (1/1) und dann mit ER. TLC (ER) Rf 0,35.

25 Zwischenprodukt 60

6-[3,5-Bis-(phenylmethoxy)-phenyl]-5-hexen-1-ol

(4,65 g) unter Verwendung von 25 ml n-Butyllithium (1,6M in Hexan), 8,58 g 5-Hydroxypentyltriphenyl-phosphoniumbromid und 6,36 g 3,5-Bis-(phenylmethoxy)-benzaldehyd in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 6. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-ER (2/1). TLC (Cyclohexan-ER, 2/1) Rf 0,125.

1 Zwischenprodukt 61

- (a) 1-[6-Brom-1-hexenyl]-3,5-bis-(phenylmethoxy)-benzol
 3,51 g Triphenylphosphin in 20 ml trockenen Dichlormethan wurden tropfenweise während 5 min zu einer gerührten Lösung von 4 g Zwischenprodukt 60 und 4,44 g Tetra-bromkohlenstoff in 35 ml trockenem Dichlormethan bei 0° unter Stickstoff gegeben. Die Lösung wurde auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen, 2 h gerührt und auf Silika (Merck 9385, 20 g) absorbiert. Reinigung durch [C] unter Elution mit Hexan-ER (20/1) lieferte 3,28 g Titelverbindung. TLC (Hexan-ER, 20/1) Rf 0,23.

Die folgende Verbindung wurde in ähnlicher Weise erhalten.

15 (b) 1-[6-(3-Brompropoxy)-5-hexenyl]-3,5-bis-(phenylmethoxy)-benzol

(0,73 g) aus 0,8 g Zwischenprodukt 62. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Hexan-ER (6/1). TLC (Hexan-ER, 5/1) Rf 0,29.

20

Zwischenprodukt 623-[[6-[3,5-Bis-(phenylmethoxy)-phenyl]-5-hexenyl]-oxy]-1-propanol

(0,91 g) aus 3 g Zwischenprodukt 61a und 2,02 g 1,3-Propanediol in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 56. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/1). TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,19.

Zwischenprodukt 63(E)-4-Hydroxy- α^1 -[[[3-[[6-[3,5-bis-(phenylmethoxy)-phenyl]-5-hexenyl]-oxy]-propyl]-amino]-methyl]-1,3-benzodimethanol

Eine Lösung aus 0,65 g Zwischenprodukt 61b in 5 ml DMF wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung aus 0,35 g 35 Zwischenprodukt 1 und 0,21 g N,N-Diisopropylethylamin in

1 10 ml DMF bei 70° unter Stickstoff gegeben. Die Lösung wurde 2,5 h unter Stickstoff bei 70° gerührt, mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2 x 50 ml EA extrahiert, mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum zu einem Öl eingedampft. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin-desaktivierte Kieselsäure) unter Elution mit EA-Methanol (9/1) lieferte 0,3 g Titelverbindung. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung, 39/10/1) Rf 0,18.

10 Zwischenprodukt 64

4-(3,5-Dimethyl-4-nitrophenyl)-3-buten-1-ol

Zu einer gerührten Suspension aus 10,5 g 3-(Hydroxypropyl)-triphenylphosphoniumbromid in 100 ml trockenem THF von 0° gibt man unter Stickstoff 30 ml n-Butyllithium (1,8 M in Hexan). Man röhrt weitere 30 min bei 0° und gibt eine Lösung von 4,5 g 3,5-Dimethyl-4-nitrobenzaldehyd in 50 ml trockenem THF im Verlauf von 10 min zu. Das Gemisch wurde 1 h bei -10° und 1 h bei 0° gerührt, mit 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und die Mischung mit 3 x 50 ml EA extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, konzentriert und durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA (4/1) gereinigt. Man erhielt 1,05 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-EA, 4/1) Rf 0,08.

25

Zwischenprodukt 65

(a) 1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-butenyl]-3,5-dimethyl-4-nitrobenzol

aus 1,0 g Zwischenprodukt 64 und 3 ml 1,6-Dibromhexan in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 2a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan und dann mit Cyclohexan-ER (4/1). TLC (Cyclohexan-EA, 4/1) Rf 0,32.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

- 1 (b) 1-[[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-butenyl]-4-(phenylmethoxy)-benzol, E:Z = 2:1, (4,6 g), aus 10 g 1,6-Dibromhexan und 3 g Zwischenprodukt 68. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan und dann mit Cyclohexan-EA (4/1).
- 5 TLC (Cyclohexan-EA, 4/1) Rf 0,55.
- (c) 3,5-Bis-(phenylmethoxy)-1-[4-[(6-bromhexyl)-oxy]-3-butenyl]-benzol, (1,1 g) aus 2,54 g 1,6-Dibromhexan und 1,25 g Zwischenprodukt 68b. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan und dann mit Cyclohexan-EA (9/1).
 Analyse: für $C_{30}H_{35}BrO_3$
 berechnet: C 68,8% H 6,7%
 gefunden : 68,95 6,75.
- 10 15 (d) 1-[2-[(6-Bromhexyl)-oxy]-ethyl]-2-nitrobenzol, (16,2 g) aus 10 g 2-Nitrobenzolethanol und 27 ml 1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan und dann Cyclohexan-EA (19/1). TLC (Cyclohexan-EA, 4/1) Rf 0,42.
- 20 25 (e) 1-[2-[(6-Bromhexyl)-oxy]-ethyl]-3-nitrobenzol, (25,95g) aus 18,16 g Zwischenprodukt 82 und 50 ml 1,6-Dibromhexan. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (0/100 bis 5/95) Rf 0,2.
- Zwischenprodukt 66
N-[6-[[4-(3,5-Dimethyl-4-nitrophenyl)-3-butenyl]-oxy]-hexyl]-N-(phenylmethyl)-benzolmethanamin
 (700 mg), aus 950 mg Zwischenprodukt 65a und 3 ml Benzylamin in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 34. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1). TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,13.

1

Zwischenprodukt 67

1-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-[[6-[[4-(3,5-dimethyl-4-nitrophenyl)-3-butenyl]-oxy]-hexyl]-(phenylmethyl)-amino]-ethanon

5

Eine Lösung aus 425 mg 2-Brom-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethanon, 690 mg Zwischenprodukt 66 und 450 mg N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml trockenem THF wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann filtriert und das Filtrat zu einem roten Öl konzentriert. Dieses wurde durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1), dann mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1) gereinigt. Man erhielt 820 mg Titelverbindung. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,68.

10

Zwischenprodukt 68(a) 4-[4-(Phenylmethoxy)-phenyl]-3-butenol

15

Eine Lösung von 20 ml n-Butyllithium (1,6M in Hexan) wurde zu einer gerührten Suspension aus 14 g feinpulverisiertem [3-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-propyl]-triphenyl-

20

phosphoniumbromid in 100 ml trockenem THF bei 0° gegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei 0° gerührt, mit einer Lösung aus 5 g 4-(Phenylmethoxy)-benzaldehyd in 25 ml THF behandelt, 2 h bei 0° gerührt und durch Kieselsäure filtriert.

25

Der Filterkuchen wurde mit ER gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde mit 50 ml ER verrieben und durch Kiesel-säure filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in THF-Wasser-2M Salzsäure (50/5/1, 56 ml) gelöst und 20 min bei 23° gehalten. Das Gemisch wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 200 ml ER extrahiert, der Extrakt mit 100 ml Wasser gewaschen, dann mit 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt einen weißen Feststoff, der in Hexan gerührt und filtriert wurde. Man erhielt 5,2 g des Titelalkohols, Fp. 93 bis 95°.

- 1 In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung erhalten.
(b) 4-[[3,5-Bis-(phenylmethoxy)-phenyl]-3-buten-1-ol
(1,48 g) unter Verwendung von 2,24 g 3,5-Bis-(phenyl-
5 methoxy)-benzaldehyd anstelle von 4-(Phenylmethoxy)-benz-
aldehyd. Zusätzliche Endstufenreinigung durch [FCS] unter
Elution mit ER-Cyclohexan (3/2). TLC (ER-Cyclohexan, 3/1)
Rf 0,26.
- 10 Zwischenprodukt 69
(a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[[4-(phenylmethoxy)-phenyl]-3-
butenyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldi-
methanol
Ein Gemisch aus 2,3 g Zwischenprodukt 1, 25 ml DMF, 2,4 g
15 N,N-Diisopropylethylamin und 3,5 g Zwischenprodukt 65b
wurde 2 h bei 75° gehalten. Das Gemisch wurde mit 150 ml
Wasser verdünnt, mit 2M Salzsäure auf pH 5 angesäuert,
mit festem Natriumbicarbonat auf pH 8 basisch gestellt
und mit 2 x 80 ml EA extrahiert. Die Extrakte wurden mit
20 Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4),
eingedampft und durch [FCS] (Triethylamin-desaktivierte
Kieselsäure) unter Elution mit EA-Methanol (85/15) ge-
reinigt und dann mit ER verrieben. Man erhielt 0,95 g
des Titel-Saligenins, Fp. 79 bis 80°.
- 25 Die folgende Verbindung wurde in ähnlicher Weise erhalten.
(b) α^1 -[[[6-[[4-[3,5-Bis-(phenylmethoxy)-phenyl]-3-bu-
tenyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
- 30 (0,42 g) aus 0,8 g Zwischenprodukt 65c und 0,42 g Zwi-
schenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin-
desaktivierte Kieselsäure) unter Elution mit EA-Methanol
(7/2). TLC (Triethylamin-desaktivierte Kieselsäure)
(EA-Methanol, 7/2) Rf 0,47.

1 Zwischenprodukt 70

2,2,2-Trifluor-N-[6-[2-[4-(formylamino)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-N-(phenylmethyl)-acetamid

0,50 g Zwischenprodukt 44 in 5,0 ml n-Butylformiat wurden 3 Tage bei 80° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und das resultierende Öl durch [FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan-Triethylamin (10/2/3) gereinigt. Man erhielt 0,40 g Titelverbindung. TLC (EA-Cyclohexan, 1/1, mit einigen Tropfen Triethylamin) Rf 0,12.

10

Zwischenprodukt 71

N-[4-[2-[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-formamid

0,31 g Zwischenprodukt 70 in 5,0 ml Methanol mit 0,106 g wasserfreiem Kaliumcarbonat wurden 2,5 h unter Stickstoff bei Zimmertemperatur gerührt. 2,0 ml 2N wäßrige Natriumhydroxidlösung wurden zugesetzt. Nach 16 h wurde das Gemisch mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 3 x 25 ml EA extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 10 ml Wasser, 10 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingedampft und durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (100/10) gereinigt. Man erhielt 0,162 g Titelverbindung. TLC (EA mit einigen Tropfen Triethylamin) Rf 0,13.

25

Zwischenprodukt 72

(a) N-[4-[2-[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-formamid

Eine Lösung aus 425 mg 2-Brom-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethanon, 610 mg Zwischenprodukt 71 und 450 mg N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml THF wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 35 50 ml ER und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Schicht

- 1 wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Man erhielt ein Öl, das durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1) gereinigt wurde und 650 mg Titelverbindung
5 als orangefarbenes Öl lieferte. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,50.

Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

10

(b) N-[4-[2-[[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

15

(1,4 g) aus 1,2 g Zwischenprodukt 73. TLC (EA-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,4.

(c) N-[4-[2-[[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-benzamid

20

(890 mg) aus 870 mg Zwischenprodukt 74a. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,5.

25

(d) N-[4-[2-[[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-2-methylpropanamid

(950 mg) aus 810 mg Zwischenprodukt 74b. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (40/10/1). TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,5.

30

(e) N-[4-[2-[[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-pentanamid

35

(630 mg) aus 870 mg Zwischenprodukt 74c. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1). TLC (EA-Triethylamin) Rf 0,69.

1 (f) [4-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-
phenyl]-harnstoff-hydrobromid

(740 mg) aus 850 mg Zwischenprodukt 76. Reinigung durch
5 [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1) und
mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1). TLC (EA-Methanol-
Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,25.

10 (g) N-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-
phenyl]-acetamid

(1,05 g) aus 1,0 g Zwischenprodukt 79. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1) und
EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1). TLC (EA-Methanol-
15 Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,59.

20 (h) N-[4-[4-[[6-[[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]-N',N'-Di-
methylharnstoff

(1,43 g) aus 1,5 g Zwischenprodukt 74d. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (100/1). TLC
(EA-Triethylamin, 100/1) Rf 0,1.

25 (i) 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-[6-[2-(3-
nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]- (phenylmethyl)-amino]-
ethanon

(1,74 g) aus 2,6 g Zwischenprodukt 84 unter Stickstoff.
Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin
(100/1). TLC (EA + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,24.

30 (j) N-[4-[4-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-
phenyl]-N,N'-dimethylsulfamid

(1,27 g) aus 2,06 g Zwischenprodukt 85. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (100/1) TLC (EA-
Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,67.

1 (k) N-[4-[2-[[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
2-oxoethyl]-(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-
phenyl]-butansulfonamid

(860 mg) aus 900 mg Zwischenprodukt 74e. Reinigung durch
5 [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1) und
EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1). TLC (EA-Triethylamin,
99/1) Rf 0,41.

10 (l) N-[4-[2-[[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
2-oxoethyl]-(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-
phenyl]-propansulfonamid

(920 mg) aus 900 mg Zwischenprodukt 74f. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1) und EA-
Methanol-Triethylamin (90/10/1). TLC (EA-Triethylamin,
15 99/1) Rf 0,41.

20 (m) 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-[[6-[3-[4-
(1-piperidinyl)-phenyl]-2-propinyl]-oxy]-hexyl]-(
phenylmethyl)-amino]-ethanon

aus 700 mg Zwischenprodukt 86. Reinigung durch [FCS] unter
Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1). Das Pro-
dukt (600 mg) wurde erneut auf einer ähnlichen Säule
chromatographiert (Toluol-Ethanol-Triethylamin, 95/5/1).
Man erhielt 270 mg Titelverbindung. TLC (Toluol-Ethanol-
25 Triethylamin, 95/5/1) Rf 0,12.

30 (n) 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-[[6-[4-/4-(4-
morpholinyl)-phenyl]-butoxy]-hexyl]-(phenylmethyl)-
amino]-ethanon

(830 mg) aus 866 mg Zwischenprodukt 88. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-Triethylamin (95/
5/1). TLC (Toluol-Ethanol-Triethylamin, 95/5/1) Rf 0,24.

35 (o) N-[4-[4-[[6-[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
2-oxoethyl]-(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-
phenyl]-benzolsulfonamid

1 (0,9 g) aus 1,5 g Zwischenprodukt 74g. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (100/1). TLC (EA-Triethylamin, 100/1) Rf 0,1.

5 Zwischenprodukt 73

N-[4-[2-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

(1,25 g) aus 573 mg Methansulfonylchlorid und 21 g Zwischenprodukt 44 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt

10 74a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1). TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,12.

Zwischenprodukt 74

(a) N-[4-[2-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-benzamid

15 Eine Lösung aus 3,0 g Zwischenprodukt 44 und 0,57 ml Pyridin in 30 ml Dichlormethan wurde 5 min bei 0° tropfenweise mit 0,998 g Benzoylchlorid in 5 ml Dichlormethan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 100 ml ER verdünnt, mit 50 ml Wasser und 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das resultierende Öl in 40 ml Methanol und 1,96 g Kaliumcarbonat wurde 16 h gerührt, weitere 0,98 g Kaliumcarbonat zugesetzt und das Reaktionsgemisch 72 h gerührt. 40 ml Wasser wurden zugegeben und das Gemisch wurde mit 2 x 100 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit 50 ml Wasser und 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand in Chloroform wurde durch [FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan-Triethylamin 33/66/1 und 50/50/1 gereinigt. Man erhielt 2,42 g Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,15.

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen er-

35 halten.

- 1 (b) 2-Methyl-N-[4-[2-[[6-[(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-propanamid
(2,23 g) aus 3,0 g Zwischenprodukt 44 und 0,757 g Isobutyrylchlorid. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,15.
- 5 (c) N-[[2-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-pentanamid
(2,38 g) aus 3,0 g Zwischenprodukt 44 und 0,86 g Valerylchlorid. TLC (EA-Cyclohexan + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,25.
- 10 (d) N,N-Dimethyl-N'-[4-[4-[[6-[(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]harnstoff
(1,84 g) aus 3,0 g Zwischenprodukt 81 und 0,716 g Dimethylcarbamylchlorid. TLC (EA-Triethylamin, 100/1) Rf 0,1.
- 15 (e) N-[4-[2-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-butansulfonamid
(2,2 g) aus 5,5 g Zwischenprodukt 44 und 2,5 g Butansulfonylchlorid. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,22.
- 20 (f) N-[4-[2-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-propansulfonamid
(2,0 g) aus 5,5 g Zwischenprodukt 44 und 2,2 g Propan sulfonylchlorid. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,22.
- 25 (g) N-[4-[4-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]-benzolsulfonamid
(3,15 g) aus 3,0 g Zwischenprodukt 81 und 1,18 g Benzol-sulfonylchlorid. TLC (EA-Triethylamin, 100/1) Rf 0,3.

Zwischenprodukt 75

N-[6-[2-[4-[(Aminocarbonyl)-amino]-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-
2,2,2-trifluor-N-(phenylmethyl)-acetamid

35 Eine Lösung aus 2,6 g Zwischenprodukt 44 in 10 ml THF

3513885

73
62

- 1 wurde zu einer eisgekühlten Lösung aus 25 ml Phosgen (1M in Toluol) in THF gegeben. Die Lösung wurde 1 h bei Zimmertemperatur gerührt, dann Stickstoff während 30 min und anschließend wasserfreies Ammoniak während 15 min
5 eingeblasen. 50 ml ER wurden zu dem Gemisch zugesetzt und der Feststoff wurde durch Filtration (Harnstoff) entfernt. Das Filtrat wurde zu einem Öl eingeengt, das durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA (4/1) gereinigt wurde. Man erhielt 1,2 g Titelverbindung. TLC (EA-Tri-
10 ethylamin, 99/1) Rf 0,31.

Zwischenprodukt 76

[4-[2-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-harnstoff

- 15 Man gab 1,0 g Kaliumcarbonat zu einer Lösung aus 1,2 g Zwischenprodukt 75 in 10 ml Methanol und rührte das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur. Man gab weitere 1,0 g Kaliumcarbonat zu und rührte 24 h weiter. Nach Zugabe von 20 ml wurde das Gemisch mit 3 x 25 ml EA extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 890 mg Titelverbindung. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,38.

25 Zwischenprodukt 77

2,2,2-Trifluor-N-[6-[2-(2-nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-N-(phenylmethyl)-acetamid

- (16,1 g). TLC (Cyclohexan-EA, 4/1) Rf 0,3. Hergestellt in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 43 aus 15,0 g Zwischenprodukt 65d und 45 ml Benzylamin.

Zwischenprodukt 78

N-[6-[2-(2-Aminophenyl)-ethoxy]-hexyl]-2,2,2-trifluor-N-(phenylmethyl)-acetamid

- 35 (10,7 g) aus 12,0 g Zwischenprodukt 77 in ähnlicher Weise

3513885

74
63

- 1 wie Zwischenprodukt 7. TLC (Cyclohexan-EA-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,19.

Zwischenprodukt 79

- 5 N-[2-[2-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-acetamid
(3,32 g) aus 4,32 g Zwischenprodukt 78 und 1,04 g Essigsäureanhydrid in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 74a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1) und EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1). TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,24.

Zwischenprodukt 80

- 15 2,2,2-Trifluor-N-[6-[4-(4-nitrophenyl)-butoxy]-hexyl]-N-(phenylmethyl)-acetamid
(19,9 g). TLC (EA-Cyclohexan, 1:4, + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,35. Hergestellt auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 43 aus 19,1 g Zwischenprodukt 2d und 42 ml Benzylamin.

20

Zwischenprodukt 81

- N-[6-[4-(4-Aminophenyl)-butoxy]-hexyl]-2,2,2-trifluor-N-(phenylmethyl)-acetamid
(15,8 g) aus 19,70 g Zwischenprodukt 80 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 7. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan-Triethylamin (20/80/1). TLC (EA-Cyclohexan, 1/2, + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,23.

30 Zwischenprodukt 82

- 3-Nitrobenzolethanol
220 ml Boran in THF (1 M) wurden tropfenweise im Verlauf von 1 h zu 20,0 g 3-Nitrophenylethansäure in 100 ml trockenem THF bei Zimmertemperatur unter Stickstoff und 35 unter Rühren gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h ge-

3513885

75
64

- 1 röhrt, tropfenweise mit Methanol versetzt und das Gemisch eingedampft, wobei man 26,8 g eines Öls erhielt. Das Öl wurde durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA (2/1) gereinigt und lieferte 18,3 g Titelverbindung. TLC
5 (Cyclohexan-EA, 2/1) Rf 0,17.

Zwischenprodukt 83

2,2,2-Trifluor-N-[6-[2-(3-nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-N-(phenylmethyl)-acetamid

- 10 (30 g). TLC (EA-Cyclohexan, 1/2, + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,46. Hergestellt auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 43 aus 25,7 g Zwischenprodukt 65e und 61 ml Benzylamin.

15 Zwischenprodukt 84

N-[6-[2-(3-Nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-benzolmethanamin (3,75 g) aus 5,0 g Zwischenprodukt 83 in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 76. TLC (EA-Cyclohexan-Triethylamin, 33/66/1) Rf 0,3.

20

Zwischenprodukt 85

N,N-Dimethyl-N'-[4-[4-[[6-[(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]-sulfamid

Eine Lösung aus 3,0 g Zwischenprodukt 81 und 0,54 ml

- 25 Pyridin in 30 ml Dichlormethan wurde mit Eis gekühlt und 5 min unter Stickstoff und unter Rühren tropfenweise mit 0,956 g N,N-Dimethylsulfonylchlorid in 5 ml Dichlormethan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Zimmertemperatur und 50 h am Rückfluß erhitzt. Weiterhin wurden 30 0,956 g N,N-Dimethylsulfonylchlorid und 0,50 ml Pyridin nach 3 h und 1,91 g bzw. 1,08 ml nach 27 h zugesetzt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand mit 100 ml EA versetzt. Das Gemisch wurde mit 50 ml 2N wäßriger Salzsäure, 50 ml 8%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung und 35 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und

3513885

76
65

- 1 zu einem Öl eingeengt, das durch [FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan-Triethylamin (10/90/1 bis 20/80/1) gereinigt wurde und ein Öl ergab. Das Öl (3,01 g) in 100 ml Methanol mit 13,0 g Kaliumcarbonat wurde 60 h gerührt, in
5 50 ml Wasser gegossen und mit 3 x 50 ml EA extrahiert. Die Extrakte wurden mit 50 ml Wasser und 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Man erhielt 2,27 g Titelverbindung. TLC (EA + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,33.

10

Zwischenprodukt 86

- N-[6-[[3-[4-(1-Piperidinyl)-phenyl]-2-propinyl]-oxy]-hexyl]-benzolmethanamin
(0,75 g). Hergestellt auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 11 aus 0,98 g Zwischenprodukt 57 und 1,15 g 1-(4-Jodphenyl)-piperidin. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER. TLC (ER) Rf 0,33.

- 15
- Zwischenprodukt 87
2,2,2-Trifluor-N-[6-[4-[4-(4-morpholinyl)-phenyl]-butyloxy]-hexyl]-N-(phenylmethyl)-acetamid
Ein Gemisch aus 5,0 g Zwischenprodukt 81, 1,57 g 2-Chlorethylether, 2,85 g N,N-Diisopropylethylamin und 3,30 g Natriumjodid in 250 ml DMF wurde 48 h unter Stickstoff auf 20 $^{\circ}$ erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde mit 3 x 100 ml EA extrahiert. Die vereinigten, getrockneten (Na_2SO_4) Extrakte wurden zu einem Öl (6,75 g) eingedampft, das durch[FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/2) gereinigt wurde und 2,47 g Titelverbindung gab. TLC (ER-Cyclohexan, 1/1) Rf 0,34.

- 25
- Zwischenprodukt 88
N-[6-[4-[4-(4-Morpholinyl)-phenyl]-butoxy]-hexyl]-benzolmethanamin

3513885

77
66

- 1 2,43 g Zwischenprodukt 87 in 30 ml Methanol wurden 3 Tage unter Stickstoff mit 9,0 g Kaliumcarbonat gerührt. 50 ml Wasser wurden zugesetzt und das Gemisch wurde mit 3 x 50 ml EA extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit
5 50 ml Wasser und 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet(Na_2SO_4) und eingedampft. Man erhielt 1,67 g Titelverbindung. TLC (EA + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,25.

Zwischenprodukt 89

- 10 3-[(8-Bromoctyl)-oxy]-1-propin
(7,6 g) aus 54,4 g 1,8-Dibromoctan und 2,8 g Propargylalkohol in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 65a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan und Cyclohexan-EA (9/1). TLC (ER-Hexan, 1/4) Rf 0,7.
15 Zwischenprodukt 90
N-[8-[(2-Propinyl)-oxy]-octyl]-benzolmethanamin
(4,75 g) aus 7,0 g Zwischenprodukt 89 und 30 ml Benzylamin auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 34. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER. TLC (ER) Rf 0,4.

Zwischenprodukt 91

N-(4-Jodphenyl)-methansulfonamid

Aus 21,9 g 4-Jodanilin und 11,43 g Methansulfonylchlorid

- 25 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 74a. Reinigung durch Umkristallisation aus EA-Hexan lieferte 25,0 g Titelverbindung als hochkristallinen, cremefarbenen Feststoff, Fp. 135 bis 136,5°.

30 Zwischenprodukt 92

(a) N-[4-[3-[[8-[(Phenylmethyl)-amino]-octyl]-1-propinyl]-phenyl]-methansulfonamid

- Ein Gemisch aus 2,97 g Zwischenprodukt 91, 2,73 g Zwischenprodukt 90, 70,1 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid und 9,5 mg Kupfer(I)-jodid in 60 ml

- 1 Diethylamin wurde 20 h unter Stickstoff bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 35° entfernt. Eine Lösung des Rückstands in 100 ml EA wurde mit 2 x 75 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), konzentriert und durch [FCS] (Triethylamin, desaktiviert) unter Elution mit EA gereinigt. Man erhielt 3,0 g Titelverbindung. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH_4OH , 39/10/1) Rf 0,55.
- 10 Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.
(b) 2-[4-[3-[[6-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-1-propinyl]-phenoxy]-ethanol
(1,87 g) aus 1,23 g Zwischenprodukt 57 und 1,32 g Zwischenprodukt 98. [FCS] unter Elution mit EA-Methanol (9/1). TLC (Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung, 39/10/1) Rf 0,6.
- 15 (c) N-[4-[3-[(6-Hydroxyhexyl)-oxy]-1-propinyl]-phenyl]-methansulfonamid
aus 7,02 g Zwischenprodukt 10 und 13,37 g Zwischenprodukt 91. [FCS] unter Elution mit EA-Hexan (4/1) und nachfolgende Umkristallisation aus EA-Hexan lieferte 11,2 g Titelverbindung, Fp. 83 bis 84,5°.
- 20 (d) 6-[[3-[4-(1-Pyrrolidinyl)-phenyl]-2-propinyl]-oxy]-hexanol
aus 690 mg Zwischenprodukt 10 und 1,2 g 1-(4-Jodphenyl)-pyrrolidin. [FCS] unter Elution mit ER lieferte 850 mg Titelverbindung. TLC (ER) Rf 0,7.
- 25 Zwischenprodukt 93
N-[4-[3-[[8-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-octyl]-oxy]-1-propinyl]-phenyl]-methansulfonamid
- 30 aus 885 mg Zwischenprodukt 92a auf ähnliche Weise wie

3513885

79

68

- 1 Zwischenprodukt 72a. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin, desaktiviert) unter Elution mit 15%igem Ethanol-Toluol lieferte 875 mg Titelverbindung. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₄OH, 39/10/1) Rf 0,26.

5

Zwischenprodukt 94

2,2,2-Trifluor-N-(phenylmethyl)-N-[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-acetamid

- Eine Lösung aus 5,0 g Zwischenprodukt 44, 2,55 g 1,4-Dibrombutan und 3,05 g N,N-Diisopropylethylamin in 250 ml DMF wurde 16 h unter Stickstoff bei 90 bis 100° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Wasser behandelt, mit 3 x 100 ml EA extrahiert und getrocknet (Na₂SO₄). Die Extrakte wurden eingedampft.
- 10 Das resultierende, schwarze, viskose Öl (5,19 g) wurde durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/6) gereinigt und lieferte 1,72 g Titelverbindung. TLC (ER-Cyclohexan, 1/4) Rf 0,3.

- 15 20 Zwischenprodukt 95

N-[6-[2-[4-(1-Pyrrolidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-benzolmethanamin

- (1,25 g) aus 1,61 g Zwischenprodukt 94 unter Stickstoff auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 76. TLC (ER-Cyclohexan, 1/1, + einige Tropfen Triethylamin) Rf 0,11.

25

Zwischenprodukt 96

Methyl-5-[1-oxo-2-[(phenylmethyl)-[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-ethyl]-2-(phenylmethoxy)-benzoat

- 30 (0,82 g) aus 0,95 g Zwischenprodukt 95 und 0,95 g Methyl-5-(2-bromacetyl)-2-(phenylmethoxy)-benzoat auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 72a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/2). TLC (ER-Cyclohexan, 1/2) Rf 0,18.

35

3513885

80

69

1 Zwischenprodukt 97

4-(Phenylmethoxy)- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy]-hexyl]-(phenylmethyl)-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

- 0,879 g Zwischenprodukt 96 in 10 ml THF wurden tropfenweise zu 0,100 g LiAlH₄ in 10 ml THF gegeben. Nach 4 h bei Zimmertemperatur unter Stickstoff und Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit 0,1 ml Wasser, 0,2 ml 2N wäßrige Natriumhydroxidlösung und 0,2 ml Wasser behandelt, filtriert (Hyflo), das Filtrat eingedampft und durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/1) gereinigt. Man erhielt 0,37 g Titelverbindung. TLC (ER-Cyclohexan, 1/1) Rf 0,11.

Zwischenprodukt 98

15 2-(4-Jodphenoxy)-ethanol

- 0,53 g Natrium wurden in 50 ml Ethanol aufgelöst und unter Stickstoff 5,0 g 4-Jodphenol und 3,93 g 2-Chlorethanol nacheinander zugesetzt. Das Gemisch wurde 18 h refluxiert, mit 50 ml gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung behandelt und eingedampft. Der wäßrige Rückstand wurde mit 3 x 100 ml ER extrahiert und der getrocknete Extrakt auf Kieselsäure (Merck 9385, 50 ml) eingedampft und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (7/3) und anschließend Cyclohexan-ER (1/1) gereinigt. Man erhielt 3,0 g Titelverbindung, Fp. 76 bis 77°.

Zwischenprodukt 99

- 1-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-[[6-[3-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]-2-propinyl]-oxy]-hexyl]-(phenylmethyl)-amino]-ethanon
aus 1,6 g Zwischenprodukt 92b auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 72a. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin, desaktiviert) unter Elution mit Toluol-Ethanol(10/1) liefert 1,8 g Titelverbindung. TLC (Triethylamin-desaktivierte Kieselsäure) (Toluol-Ethanol, 5/1) Rf 0,16.

3513885

81
20

1 Zwischenprodukt 100

N-[6-[2-(3-Aminophenyl)-ethoxy]-hexyl]-2,2,2-trifluor-N-(phenylmethyl)-acetamid

(18,76 g) aus 20,0 g Zwischenprodukt 83 auf ähnliche Weise

- 5 se wie Zwischenprodukt 7. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan-Triethylamin (33/66/1). TLC (EA-Cyclohexan-Triethylamin, 33/66/1) Rf 0,33.

Zwischenprodukt 101

- 10 N-[3-[2-[[6-[(Phenyl-methyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-acetamid

aus 3,0 g Zwischenprodukt 100 und 0,725 g Essigsäureanhydrid auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 74a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (100/1)

- 15 lieferte 2,43 g Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 100/1) Rf 0,21.

Zwischenprodukt 102

N-[3-[2-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-

- 20 oxoethyl]- (phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-acetamid

aus 0,66 g Zwischenprodukt 101 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 72a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (95/5/1, dann 90/10/1) lie-

- 25 fertete 1,09 g Titelverbindung. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,58.

Zwischenprodukt 103

(Z)-N-[4-[3-[(6-Hydroxyhexyl)-oxy]-1-propenyl]-phenyl]-

- 30 methansulfonamid

Eine Lösung aus 11,0 g Zwischenprodukt 92c in 250 ml Pyridin wurde bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur über einem vorreduzierten Lindlar-Katalysator (3,5 g) in 50 ml Pyridin hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet

- 35 war. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Hyflo

- 1 entfernt, das Kissen mit 50 ml Ethanol gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum bei 50° eingedampft. Eine Lösung des zurückgebliebenen, braunen Öls in 300 ml EA wurde mit 2 x 250 ml 2N Salzsäure gewaschen, getrocknet und mit
- 5 Aktivkohle behandelt. Nach Einengung erhielt man 10,7 g Titelverbindung, Fp. 65 bis 67°.

Zwischenprodukt 104

- (Z)-N-[4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-propenyl]-phenyl]-methansulfonamid
- 10 (9,1 g) aus 10,0 g Zwischenprodukt 103 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 14. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Hexan (1/3), Fp. 78 bis 81°.

15 Zwischenprodukt 105

- 1-[[4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-phenyl]-methyl]-piperidin
- 3,0 g Zwischenprodukt 20 wurden tropfenweise zu einer Lösung aus 0,68 g Piperidin und 2,5 g Triethylamin in 20 30 ml THF gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 min bei Zimmertemperatur gerührt, mit 50 ml ER verdünnt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (3/2) gereinigt. Man erhielt 2,4 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,3.

25

Zwischenprodukt 106

Ethyl-4-[3-[(6-bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzoat

- Ein Gemisch aus 3,0 g Zwischenprodukt 22, 1 Tropfen (18M) Schwefelsäure und 15 ml Ethanol wurde 30 h am Rückfluß gehalten und eingedampft. Der Rückstand wurde durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-ER (9/1) gereinigt. Man erhielt 2,1 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,3.

1 Zwischenprodukt 107E-Methyl-3-[4-(diethylamino)-phenyl]-2-propenoat

Eine Lösung von 10 g 4-(Diethylamino)-benzaldehyd und 20 g Carbomethoxymethylen-triphenylphosphoran in 100 ml trockenem Acetonitril wurde 24 h unter Stickstoff am Rückfluß gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das zurückgebliebene Öl mit 100 ml ER behandelt. Der Niederschlag wurde filtriert, das Filtrat zu einem Öl konzentriert und die ER-Behandlung wiederholt. Nach Filtration und Eindampfen wurde das resultierende, orangefarbene Öl durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA-Triethylamin (80/20/1) gereinigt. Man erhielt 10,0 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-EA-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,33.

15 Zwischenprodukt 1084-(Diethylamino)-benzolpropanol

Eine Lösung aus 9,8 g Zwischenprodukt 107 in 50 ml trockenem ER wurde im Verlauf von 0,5 h zu einer gerührten Suspension aus 4 g LiAlH₄ in 100 ml trockenem ER unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, nacheinander mit 4 ml Wasser, 8 ml 2M wäßriger Natriumhydroxidlösung und 8 ml Wasser behandelt, filtriert (Hyflo) und zu einem hellgelben Öl eingengegt, das in 200 l Ethanol über 5% Platin-auf-Kohlenstoff (1 g) 4 h hydriert wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert (Hyflo) und das Ethanol abgedampft. Man erhielt ein Öl, das durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA (4/1) gereinigt wurde. Man erhielt 7,0 g Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,45.

30

Zwischenprodukt 1094-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-N,N-diethylbenzolamin

(3,2 g) aus 2,5 g Zwischenprodukt 108 und 7,5 g 1,6-Dibromhexan auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 2a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan, dann mit

- 1 Cyclohexan-ER (9/1) lieferte 3,2 g Titelverbindung. RLC (Cyclohexan-EA-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,50.

Zwischenprodukt 110

- 5 (E)-4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-butene-1-ol
(8,51 g) unter Verwendung von 100 ml n-Butyllithium (1,6M in Hexan), 32,1 g (3-Hydroxypropyl)-triphenylphosphoniumbromid und 15,7 g 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 6. Reinigung durch [FCS] unter
10 Elution mit EA-Cyclohexan (1/1). TLC (EA-Cyclohexan, 1/1) Rf 0,19.

Zwischenprodukt 111

- 15 (E)-1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-butenyl]-3,4,5-trimethoxybenzol
(3,59 g) aus 4 g Zwischenprodukt 110 und 12,28 g 1,6-Dibromhexan auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 2a. TLC (EA-Cyclohexan, 1/1) Rf 0,39.

20 Zwischenprodukt 112

1-[[4-(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-3,4,5-trimethoxybenzol
(1,41 g) aus 1,5 g Zwischenprodukt 111 auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 7. TLC (EA-Cyclohexan, 1/1) Rf 0,39.

25 Zwischenprodukt 113

Propyl-4-[3-[(6-bromhexyl)-oxy]-propyl]-benzoat
Ein Gemisch aus 3,0 g Zwischenprodukt 22, 1 Tropfen (18M) Schwefelsäure und 15 ml n-Propanol wurde 30 h am Rückfluß gehalten und eingedampft. Der Rückstand wurde durch
30 [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-ER (9/1) gereinigt.
Man erhielt 1,9 g Titelverbindung, TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,3.

Zwischenprodukt 114

- 35 6-[3-[4-(1-Pyrrolidinyl)-phenyl]-propoxy]-hexanol

- 1 850 mg Zwischenprodukt 92d wurden in 15 ml Ethanol über vorreduziertem 10% Palladiumoxid-auf-Kohlenstoff (200 mg) 4 Tage hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt und Ethanol abgedampft. Man erhielt
- 5 820 mg Titelverbindung. TLC (ER) Rf 0,71.

Zwischenprodukt 115

1-[4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-phenyl]-pyrrolidin
(480 mg) aus 800 mg Zwischenprodukt 114 auf ähnliche Wei-

- 10 se wie Zwischenprodukt 14. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Hexan-ER (9/1). TLC (Hexan-ER, 9/1) Rf 0,33.

Zwischenprodukt 116

1-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-4-(methan sulfinyl)-benzol

- 15 Eine Lösung aus 3,8 g Zwischenprodukt 2g und 1,7 g Natriumperborat in 50 ml Eisessig wurde 2 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 200 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 150 ml EA extrahiert. Der Extrakt wurde mit 200 ml Wasser, 2 x 100 ml 1M wässriger Natriumbicarbonatlösung, 100ml 10%iger 20 wässriger Natriumbisulfatlösung und 100 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch [C] unter Elution mit ER gereinigt und lieferte 3,1 g Titelverbindung. TLC (ER) Rf 0,15.

Zwischenprodukt 117

1-Brom-4-[2-[(6-bromhexyl)-oxy]-ethyl]-benzol

- (22,5 g) aus 15,1 g 4-Bromphenethyl, 73,2 g 1,6-Dibromhexan in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 2a. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan und 5% EA-Cyclo-
30 hexan. TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.

Zwischenprodukt 118

4-[2-[(6-Bromhexyl)-oxy]-ethyl]-benzoësäure

- 31,3 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan) wurde tropfenweise während 15 min zu einer gerührten Lösung aus Zwischen-

1 produkt 117 in 50 ml trockenem THF bei -78° unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wurde 0,5 h bei -78° gerührt und dann im Verlauf von 15 min in eine gerührte Aufschämmung von ca. 50 g gepulvertem Trockeneis in 50 ml trockenem THF bei -78° unter Stickstoff überführt. Die resultierende, halbfeste Masse wurde dann während 2 h auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und langsam unter Röhren mit 100 ml 2M Salzsäure versetzt. THF wurde im Vakuum bei 40° entfernt. Die zurückgebliebene, wäßrige Phase wurde
5 mit 2 x 150 ml EA extrahiert. die organische Schicht getrocknet und konzentriert und schließlich aus ER bei -78° umkristallisiert. Man erhielt 10,7 g Titelverbindung, Fp. 85 bis 87,5°.

15 Zwischenprodukt 119

Propyl-4-[2-[(6-bromhexyl)-oxy]-ethyl]-benzoat

5,58 g 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid wurden in einer Portion zu einer gerührten Lösung aus 8,5 g Zwischenprodukt 118, 0,41 g 4-Dimethylaminopyridin und 3,25 g 1-Propanol in
20 25 ml trockenem Dichlormethan, gekühlt auf 0°, unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wurde 5 min bei 0° und dann 3 h bei Zimmertemperatur gerührt. 25 ml ER wurden zugegeben, der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Man erhielt ein Rohprodukt, das durch [FCS]
25 unter Elution mit ER-Cyclohexan (1/6) gereinigt wurde und 6,87 g Titelverbindung ergab. TLC (ER-Hexan, 1/4) Rf 0,46.

Zwischenprodukt 120

Propyl-4-[2-[[6-[(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-benzoat

(3,2 g) aus 3,71 g Zwischenprodukt 119 unter Stickstoff in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 34. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₄OH, 39/10/1) Rf 0,45.

1 Zwischenprodukt 121(a) N,N-Diethyl-4-jodbenzamid

10,0 g 4-Jodbenzoylchlorid wurden portionsweise zu 2,92 g Diethylamin in 40 ml Triethylamin gegeben, wobei die Temperatur bei ca. 20° gehalten wurde. Die resultierende Aufschämmung wurde 1 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 150 ml ER verdünnt, filtriert und eingedampft. Man erhielt 10,2 g Titelverbindung, Fp. 68 bis 70°.

10 Die folgende Verbindung wurde auf ähnliche Weise hergestellt.

(b) 1-(4-Jodbenzoyl)-4-methylpiperazin (4,7 g aus 10,0 g 4-Jodbenzoylchlorid und 3,8 g N-Methylpiperazin).

15 Zwischenprodukt 122(a) 4-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-butinyl]-N,N-diethylbenzamid

Ein Gemisch aus 10,0 g Zwischenprodukt 121a, 8,0 g Zwischenprodukt 125, 0,5 g Bis-(triphenylphosphino)-palladium(II)-chlorid, 0,05 g Kupfer(I)-jodid, 50 ml N,N-Diisopropylethylamin und 25 ml THF wurde 18 h bei Zimmertemperatur gerührt, mit 100 ml ER verdünnt, filtriert, eingedampft und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (1/1) gereinigt. Man erhielt 12,5 g Titelverbindung.
25 TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,3.

Auf ähnliche Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt.

(b) 4-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-butinyl]-N,N-dimethylbenzamid

30 (10,3 g) aus 9,0 g Zwischenprodukt 126 und 8,0 g Zwischenprodukt 125. Reinigung durch [C] unter Elution mit ER. TLC (ER) Rf 0,4.

1 Zwischenprodukt 123(a) 4-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-N,N-diethylbenzamid

Eine Lösung aus 12,0 g Zwischenprodukt 122a in 300 ml

Ethanol wurde 3 Tage über 10% Palladium-auf Tierkohle

5 (2 g) und 5% Platin-auf-Tierkohle (2 g) hydriert, filtriert, eingedampft und durch [C] unter Elution mit ER-Cyclohecan (1/1) gereinigt. Man erhielt 7,5 g Titelverbindung. TLC (ER-Cyclohexan, 1/1) Rf 0,3.

10 In ähnlicher Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt.

(b) 4-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-N,N-dimethylbenzamid

(5,0 g) aus 10,0 g Zwischenprodukt 122b. Reinigung durch [C] unter Elution mit ER. TLC (ER) Rf 0,4.

15

Zwischenprodukt 124(a) 4-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-N,N-diethylbenzol-methanamin

3,0 g Zwischenprodukt 123a in 15 ml THF wurden tropfenweise zu Diboran in THF (1M; 12 ml) bei 0° unter Stickstoff gegeben. Die Lösung wurde 90 min am Rückfluß gehalten, mit 10 ml 6M Salzsäure behandelt, 2 h refluxiert, eingedampft und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (7/3) gereinigt. Man erhielt 1,5 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,3.

25 Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

(b) 4-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-butyl]-N,N-dimethylbenzol-30 methanamin

aus 3,0 g Zwischenprodukt 123b. Reinigung durch [C] unter Elution mit ER lieferte 0,8 g Titelverbindung. TLC (ER) Rf 0,1.

- 1 (c) 1-[(4-Jodphenyl)-methyl]-4-methylpiperazin
aus 5,0 g Zwischenprodukt 121b. Reinigung durch [C] unter
Elution mit ER, dann mit EA lieferte 2,8 g Titelverbin-
dung.

5

Zwischenprodukt 1251-Brom-6-[(3-butinyl)-oxy]-hexan

- (27,0 g) aus 20,0 g 3-Butin-1-ol und 20,9 g 1,6-Dibrom-
hexan in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 2a. Reinigung
10 durch [C] unter Elution mit Cyclohexan, dann mit Cyclo-
hexan-ER (24/1). TLC (Cyclohexan-ER, 19/1) Rf 0,3.

Zwischenprodukt 1264-Jod-N,N-dimethylbenzamid

- 15 10,0 g 4-Jodbenzoylchlorid wurden portionsweise zu 1,8 g
Dimethylamin in 40 ml Triethylamin bei 0° gegeben. Die
Suspension wurde 1 h bei 0° gerührt, mit 200 ml Chloroform
behandelt, mit 100 ml 1M wäßriger Natriumbicarbonatlösung
gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 9,7 g
20 Titelverbindung, Fp. 103 bis 106°.

Zwischenprodukt 1271-Jod-4-[3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-1-propinyl]-
benzol

- 25 aus 24,7 g 1,4-Dijodbenzol und 2-[(Tetrahydro-2H-pyran-
2-yl)-oxy]-1-propin in ähnlicher Weise wie Zwischenpro-
dukt 11. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-
Cyclohexan (1/7) lieferte 6,6 g Titelverbindung, TLC (ER-
Hexan, 1/4) Rf 0,53.

30

Zwischenprodukt 1281-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-propinyl]-4-[3-[(tetrahydro-
2H-pyran-2-yl)-oxy]-1-propinyl]-benzol

- 23 mg Kupfer(I)-jodid wurden zu einer gerührten Lösung
35 von 4,12 g Zwischenprodukt 127, 2,64 g Zwischenprodukt 56

- 1 und 168 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid
in 40 ml Dicyclohexylamin gegeben. Man rührte weitere
18 h unter Stickstoff. Das Gemisch wurde mit 400 ml EA
verdünnt, in gerührte 2N Salzsäure gegossen, filtriert,
5 mit 2 x 75 ml EA gewaschen, das Zwei-Phasen-Filtrat abge-
trennt und die organische Schicht mit 250 ml 8%iger Na-
triumbicarbonatlösung gewaschen und dann getrocknet. Kon-
zentrieren und dann [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan
(1/6) lieferte 5,1 g Titelverbindung, TLC (ER-Hexan, 1/4)
10 Rf 0,34.

Zwischenprodukt 129

3-[4-[3-[(6-Bromhexyl)-oxy]-propyl]-phenyl]-1-propanol

- Eine Lösung aus 4,75 g Zwischenprodukt 128 in 100 ml ab-
15 solutem Ethanol wurde über vorreduziertem 10% PdO-auf-
Kohlenstoff (1 g)- und 5% PtO₂-auf-Kohlenstoff (1 g)-Kata-
lysatorgemisch hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme be-
endet war. Die Katalysatoren wurden durch Filtration
(Hyflo) entfernt und die Lösung im Vakuum bei 40° einge-
20 dampft. Das zurückgebliebene Öl wurde in 60 ml Methanol
gelöst, mit 10 ml 2N Salzsäure versetzt und die Lösung
2 h bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Methanol wur-
de im Vakuum bei 40° abgedampft, der Rückstand mit 50 ml
ER extrahiert, die organische Phase mit 25 ml 8%iger
25 Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und konzen-
triert. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER lieferte
1,9 g Titelverbindung. TLC (ER-Hexan 2/3) Rf 0,18.

Zwischenprodukt 130

- 30 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[(2-propinyl)-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-
1,3-benzol-dimethanol
aus 6,0 g Zwischenprodukt 56 und 5,0 g Zwischenprodukt 1
in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 42. Reinigung durch
[C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1)
35 und anschließendes Verreiben mit 2 x 25 ml ER lieferte
1,15 g Titelverbindung, Fp. 66 bis 68°.

1 Zwischenprodukt 131N-(4-Jodphenyl)-butansulfonamid

7,8 g Butansulfonylchlorid wurden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 10 g 4-Jodbenzolamin in 50 ml Pyridin gegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei Zimmertemperatur gerührt, konzentriert und zwischen 100 ml 2N Salzsäure und 100 ml EA verteilt. Die organische Schicht wurde mit 2N Salzsäure, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem Feststoff eingeengt, der aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Man erhielt 10,5 g Titelverbindung, Fp. 80 bis 81°.

Zwischenprodukt 132N-[6-[(3-Butinyl)-oxy]-hexyl]-benzolmethanamin

15 43,3 g Zwischenprodukt 125 wurden im Verlauf von 20 min bei 120° unter Stickstoff zu 147 ml Benzylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 120° gerührt, destilliert (ca. 70°, 0,1 Torr) und mit 1 l ER versetzt. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zu einem Öl eingeengt, das durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-ER (2/1), dann mit ER gereinigt wurde. Man erhielt 25,5 g Titelverbindung. TLC (EA-Triethylamin, 99/1) Rf 0,38.

25 Zwischenprodukt 133N-[4-/4-/76-[(Phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-1-butinyl]-phenyl]-butan-sulfonamid

Ein Gemisch aus 5,0 g Zwischenprodukt 131, 3,81 g Zwischenprodukt 132, 100 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 60 mg Kupfer(I)-jodid in 80 ml Diethylamin wurde 16 h unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen 150 ml EA und 150 ml 8%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Schicht wurde mit 50 ml Wasser und 35 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und

- 1 eingeengt. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan-EA-Triethylamin (50/50/1) lieferte 6,1 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-EA-Triethylamin, 50/50/1) Rf 0,14.

5

Zwischenprodukt 134

N-[4-[4-[[6-[[2-[4-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-oxoethyl]-(phenylmethyl)-amino]-hexyl]-oxy]-1-butinyl]-phenyl]butansulfonamid

- 10 Eine Lösung aus 1,04 g 2-Brom-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethanon, 2,0 g Zwischenprodukt 133, 1,10 g N,N-Diisopropylethylamin in 25 ml THF wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der
15 Rückstand durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (100:1) gereinigt. Man erhielt 0,38 g Titelverbindung. TLC, Kieselsäure (EA-Triethylamin, 100/1) Rf 0,16.

Zwischenprodukt 135

- 20 (E)-4-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-1-butenyl]-2-methoxyphenol
Eine Lösung aus 4,50 g Zwischenprodukt 2j und 2,34 g 4-Toluolsulfonsäure in einem Gemisch aus 80 ml THF und 10 ml Wasser wurde 2,5 h unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft (bei 40°). Man erhielt
25 ein viskoses Öl, das in 100 ml EA aufgenommen wurde. Die Lösung wurde mit 2 x 75 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit 25% EA-Hexan lieferte 3,60 g Titelverbindung. TLC (EA-Cyclohexan, 1/3) Rf 0,44.

30

Die Zwischenprodukte 136 bis 139 wurden in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 2a hergestellt.

1 Zwischenprodukt 136

(E/Z)-5-[4-[(6-Bromhexyl)-oxy]-3-butenyl]-1,3-benzodioxolan (E:Z = 3:2)

(0,92 g) aus 2,7 g 1,6-Dibromhexan und 0,2 g (E/Z)-4-

5 [1,3-Benzodioxol-5-yl]-3-butanol (E:Z = 3:2) (siehe GB-PS 2140800A). Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Cyclohexan, dann mit Cyclohexan-ER (9/1). TLC (Cyclohexan-EA, 4/1) Rf 0,5.

10 Zwischenprodukt 137

[4-(2-Propinylxyloxy)-butyl]-benzol

(18,3 g) aus 10 g Propargylalkohol und 38 g (4-Brombutyl)-benzol. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (19/1). TLC (Cyclohexan-ER, 19/1) Rf 0,2.

15

Zwischenprodukt 138

[4-(3-Butinylxyloxy)-butyl]-benzol

(9,5 g) aus 15 g (4-Brombutyl)-benzol und 5 g 3-Butin-1-ol. TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,45.

20

Zwischenprodukt 139

[4-[(2-Propinyl)-oxy]-1,Z-butenyl]-benzol

(4,8 g) aus 5 g 4-Phenyl-3,Z-butene-1-ol und 4,05 g Propargylbromid. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclo-

25 hexan-ER (9/1). TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,45.

Zwischenprodukt 140

(a) 5-(4-Phenylbutoxy)-3-penten-1-ol

6,0 g Zwischenprodukt 137 wurden zu einer gerührten Suspension aus 0,225 g Lithamid (aus Lithium) in 30 ml flüssigem Ammonium bei -78° gegeben. 20 ml Dimethylsulfoxid wurden zugesetzt und Ammoniak wurde auf einem Wasserbad bei 50°C abgedampft. Die resultierende Lösung von 15° wurde mit 1,55 g Ethylenoxid bei -60° behandelt und das Gemisch 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. 50 ml Wasser

1 wurden zugesetzt. Die Emulsion wurde mit 5 x 80 ml ER extrahiert, getrocknet, eingedampft und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (7/3) gereinigt. Man erhielt 4,2 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,15.

5

Auf ähnliche Weise wurde die folgende Verbindung hergestellt.

(b) [4-[(6-Chlor-2-hexinyl)-oxy]-1,Z-butenyl]-benzol

(3,5 g) aus 4,8 g Zwischenprodukt 139. Destillation an 10 stelle von [C] lieferte die Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.

Die Zwischenprodukte 141 bis 143 wurden auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 14 hergestellt.

15

Zwischenprodukt 141

[4-[(5-Brom-2-pentinyl)-oxy]-butyl]-benzol

(4,05 g) aus 4 g Zwischenprodukt 140a. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (19/1). TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.

Zwischenprodukt 142

[4-[(6-Brom-3-hexinyl)-oxy]-butyl]-benzol

(4,2 g) aus 3,8 g Zwischenprodukt 144. Reinigung durch 25 [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (4/1). TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.

Zwischenprodukt 143

[4-[(4-Brom-2-butinyl)-oxy]-butyl]-benzol

30 (8,2 g) aus 8 g Zwischenprodukt 145. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (9/1). TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.

Zwischenprodukt 144

35 6-[4-Phenylbutoxy]-3-hexin-1-ol

- 1 (4,8 g), hergestellt in ähnlicher Weise wie Zwischenprodukt 4 durch Zugabe von 7 g Zwischenprodukt 138 zu 3,82 g Bromethan und 0,85 g Magnesium in THF. 3,52 g Ethylenoxid wurden dann zugesetzt. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (20/7) und anschließende Destillation. TLC (Cyclohexan-ER, 1/1) Rf 0,35.

Zwischenprodukt 145

4-(4-Phenylbutoxy)-2-butan-1-ol

- 10 (8,4 g) aus 9 g Zwischenprodukt 137 und 1,5 g p-Formaldehyd auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 17. Reinigung durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (3/1). TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,15.

15 Zwischenprodukt 146

[4-[(6-Jod-2-hexinyl)-oxy]-1,Z-butenyl]-benzol

- Ein Gemisch aus 3,0 g Zwischenprodukt 140b, 5,25 g Natriumjodid und 15 ml Butanon wurde 18 h am Rückfluß gehalten. 150 ml ER wurden zugesetzt. Die Suspension wurde filtriert und eingedampft. Man erhält 3,9 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 9/1) Rf 0,4.

Zwischenprodukt 147

7-(4-Phenylbutoxy)-5-hepten-2-on

- 25 Ein Gemisch aus 4,0 g Zwischenprodukt 143, 1,54 g Acetylaceton, 1,93 g Kaliumcarbonat und 25 ml Ethanol wurde 16 h am Rückfluß gehalten, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 50 ml ER behandelt, filtriert, eingedampft und durch [C] unter Elution mit Cyclohexan-ER (17/3)
- 30 und anschließende Destillation gereinigt. Man erhält 1,5 g Titelverbindung. TLC (Cyclohexan-ER, 3/1) Rf 0,35.

Zwischenprodukt 148

[7-(4-Phenyl-3-butenyl)-oxy]-2-heptanon

- 35 (3,28 g) aus 20,6 g Zwischenprodukt 145 und 14 ml Essig-

- 1 säureanhydrid auf ähnliche Weise wie Zwischenprodukt 33.
Reinigung durch [FCS] unter Elution mit ER-Cyclohexan
(1/3).

5 B e i s p i e l 1

(a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[2-(methylthio)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

Ein Gemisch aus 1,22 g Zwischenprodukt 1, 2,00 g Zwischenprodukt 2a und 1,7 ml N,N-Diisopropylethylamin in 13,5 ml
10 DMF wurde 2 h unter Stickstoff bei 80° erhitzt. Die klare, braune Lösung wurde mit 45 ml 8%iger Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und die wäßrige Phase mit 3 x 140 ml EA extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden nacheinander mit 140 ml Wasser und 70 ml
15 Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Dabei erhielt man 2,65 g eines Öls, das durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) gereinigt wurde. Das dabei erhaltene Öl wurde mit 25 ml ER verrieben und lieferte 339 mg Titelverbindung, Fp. 74
20 bis 75°. TLC (EA-Methanol, Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,11.

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

(b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(methylthio)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

25 (534 mg) aus 2,91 g Zwischenprodukt 2b und 2,20 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (94/5/1) und anschließende Umkristallisation aus EA; Fp. 89 bis 92°.

30 Analyse: für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,22\text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 65,85% H 8,15% N 3,2% S 7,35%

gefunden : 65,55 8,2 3,2 7,35.

35 (c) α^1 -[[[6-[3-[4-(Dimethylamino)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol

3513885

97
86

- 1 (704 mg) aus 1,82 g Zwischenprodukt 2c und 1,33 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (89/10/1), Fp. 82,5 bis 85°.

Analyse: für $C_{26}H_{40}N_2O_4$

- 5 berechnet: C 70,25% H 9,05% N 6,3%
gefunden : 69,95 9,25 6,2.

(d) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(4-nitrophenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

- 10 (1,35 g) aus 5,13 g Zwischenprodukt 2d und 3,85 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (89/10/1); Fp. 70 bis 72°.

Analyse: für $C_{25}H_{36}N_2O_6$

- berechnet: C 65,2% H 7,9% N 6,1%
gefunden : 65,1 8,0 6,0.

(e) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-butyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

- 20 (0,24 g) aus 0,74 g Zwischenprodukt 8 und 0,55 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin-desaktivierte Kieselsäure) unter Elution mit EA-Methanol (8/1, dann 6/1). TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₃, 39/10/1) Rf 0,19.

Analyse: für $C_{26}H_{39}NO_6 \cdot 0,5H_2O$

- berechnet: C 66,35% H 8,57% N 2,98%
gefunden : 66,11 8,47 2,90.

(f) α^1 -[[[6-[3-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol

- 30 (850 mg) aus 2,1 g Zwischenprodukt 14 und 1,3 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1); Fp. 79 bis 80°C. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,1.

(g) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-(4-nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

- 35

- 1 (1,28 g) aus 2,40 g Zwischenprodukt 1 und 3,98 g Zwischenprodukt 32. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1); Fp. 83 bis 84°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,13.
- 5 (h) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-(2-nitrophenyl)-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
- (1,8 g) aus 3,3 g Zwischenprodukt 65d und 2,0 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit
- 10 EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1), dann Verreiben mit ER; Fp. 68 bis 72°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,31.

B e i s p i e l 2

- 15 (a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[5-[2-[4-(phenylthio)-phenyl]-ethoxy]-pentyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-hydrobromid
- 1,3 g Zwischenprodukt 2e wurden tropfenweise zu einer Lösung von 0,7 g Zwischenprodukt 1 und 0,65 g N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml DMF bei 70° gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei 70 bis 75° erhitzt und DMF abgedampft. Der Rückstand wurde durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) gereinigt, wobei man ein Öl erhielt. Verreiben des Öls mit 50 ml ER lieferte 0,50 g
- 25 Titelverbindung, Fp. 57 bis 60°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,25.

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

- 30 (b) α^1 -[[[6-[2-[4-(Ethylthio)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
- (0,6 g) aus 2,2 g Zwischenprodukt 2f und 1,5 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (92/8/1); Fp. 80 bis 83°. TLC (EA-Me-
- 35 thanol-NH₃, 9/1/0,1) Rf 0,2.

- 1 (c) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(hydroxymethyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-benzoldimethanol
 (0,12 g) aus 1,3 g Zwischenprodukt 16 und 0,83 g Zwischenprodukt 1; Fp. 47 bis 50°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1)
- 5 Rf 0,2.
- (d) 4-Hydroxy- α^1 -[[6-[4-(methylthio)-phenyl]-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
 (0,19 g) aus 1,0 g Zwischenprodukt 2g und 0,55 g Zwischenprodukt 1; Fp. 45 bis 47°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1)
 Rf 0,2.
- (e) 4-[3-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzonitril
 15 (1,44 g) aus 4,5 g Zwischenprodukt 2h und 2,75 g Zwischenprodukt 1; Fp. 54 bis 56°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1)
 Rf 0,2.
- (f) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-hydroxyethyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol,
 20 Benzoat (Salz)
 aus 1,5 g Zwischenprodukt 17 und 0,8 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) lieferte 0,5 g eines Öls. Das Öl in 25 5 ml Chloroform wurde mit 0,2 g Benzoesäure in 2 ml Chloroform behandelt und das Chloroform unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 2 x 15 ml ER verrieben. Man erhält 0,57 g Titelverbindung, Fp. 59 bis 61°.
 TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,15.
- 30 (g) 4-[3-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzamid-hydrobromid
 (2,15 g) aus 2,0 g Zwischenprodukt 18 und 1,2 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-Methanol (17/3). TLC (EA-Methanol, 4/1) Rf 0,35.

1 (h) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(methoxymethyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-
hydrobromid

(0,57 g) aus 1,5 g Zwischenprodukt 19 und 0,73 g Zwischen-
5 produkt 1. Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-
Methanol (9/1); Fp. 85 bis 87°. TLC (EA-Methanol-NH₃,
90/10/1) Rf 0,2.

10 (i) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(4-morpholinylmethyl)-phenyl]-
propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol,
Benzoat (Salz)

aus 1,5 g Zwischenprodukt 21 und 0,7 g Zwischenprodukt 1.
Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-Methanol (9/1).
Das resultierende Hydrobromidsalz wurde zwischen EA und
15 wässriger Natriumbicarbonatlösung (1M; 50 ml) verteilt.
0,7 g Benzoesäure wurden zu der getrockneten (Na₂SO₄),
organischen Phase zugesetzt, die eingedampft und mit 3 x
20 ml ER verrieben wurde. Man erhielt 0,48 g Titelverbin-
dung, Fp. 102 bis 105°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1)
20 Rf 0,2.

25 (j) α^1 -[[[6-[4-[4-[(Dimethylamino)-methyl]-phenyl]-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldi-
methanol, Tribenzoat (Salz)

aus 0,75 g Zwischenprodukt 1 und 1,5 g Zwischenprodukt
124a. Reinigung durch [C] unter Elution mit Toluol-Etha-
nol-NH₃ (80/20/1) ergab ein Öl. Das Öl in ER wurde mit
0,8 g Benzoesäure in 5 ml ER behandelt und der resultie-
rende Niederschlag mit 2 x 25 ml ER verrieben. Man er-
30 hielte 0,9 g Titelverbindung. TLC (Toluol-Ethanol, NH₃,
80/20/1) Rf 0,2.

Analyse: für C₃₀H₄₈N₂O₄.3C₇H₆O₂
berechnet: C 70,6% H 7,7% N 3,2%
gefunden : 70,5 7,7 3,0.

1 (k) α^1 -[[[6-[4-[4-[(Dimethylamino)-methyl]-phenyl]-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol

(0,17 g) aus 0,5 g Zwischenprodukt 1 und 0,8 g Zwischenprodukt 124b. Reinigung durch [C] unter Elution mit Toluol-Ethanol-NH₃ (80/20/1) und anschließendes Verreiben mit 5 ml ER; Fp. 54,57°. TLC (Toluol-Ethanol-NH₃, 80/20/1) Rf 0,15.

10 Beispiel 3

Methyl-4-[3-[[6-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzoat

2,1 g Zwischenprodukt 23 wurde tropfenweise zu 1,2 g Zwischenprodukt 1 und 1,3 g N,N-Diisopropylethylamin in 30 ml DMF bei 70° gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei 70 bis 75° erhitzt und DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) gereinigt. Man erhält das Hydrobromid des Amins als gelbes Öl. Das Öl wurde zwischen 20 50 ml 1M wäßriger Natriumbicarbonatlösung und 200 ml EA verteilt und die getrocknete (Na₂SO₄), organische Phase abgedampft, wobei ein orangefarbenes Öl zurückblieb. Verreiben des Öls mit 20 ml ER lieferte 1,1 g Titelverbindung, Fp. 43 bis 45°. TLC (EA-Methanol -NH₃, 90/10/1)

25 Rf 0,15.

Beispiel 4

4-[3-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzolacetamid-

30 hydrobromid

Ein Gemisch aus 1,5 g Zwischenprodukt 25, 0,83 g Zwischenprodukt 1, 1,16 g N,N-Diisopropylethylamin und 20 ml DMF wurde 80 min bei 75 bis 80° erhitzt und DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 2 x 25 ml 35 EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) verrieben, wobei ein

1 Öl zurückblieb, das beim Stehenlassen kristallisierte.
Man erhielt 0,32 g Titelverbindung, Fp. 109 bis 111°.
TLC (EA-Methanol - NH₃, 90/10/1) Rf 0,2.

5 B e i s p i e l 5

α^1 -[[[6-[2-[4-(Dimethylamino)-phenyl]-ethoxy]-1-methyl-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol

Eine Lösung aus 500 mg Zwischenprodukt 30 und 0,65 g α^1 -[[Bis-(phenylmethyl)-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzol-

10 dimethanol in 50 ml Ethanol wurde 16 h über vorreduzier-tem 10% Palladiumoxid-auf-Kohlenstoff (250 mg) und 5% Platinoxid-auf-Kohlenstoff (500 mg) hydriert. Der Kataly-sator wurde abfiltriert (Hyflo) und das Filtrat einge-dampft. Das zurückgebliebene Öl (0,80 g) wurde durch [FCS] 15 unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) ge-reinigt. Man erhält ein Öl, das mit 25 ml ER verrieben wurde und 0,272 g Titelverbindung ergab, Fp. 100 bis 101°.
TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,13.

20 B e i s p i e l 6

4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-6-[2-[4-(methylthio)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

0,226 g Natriumcyanoborhydrid wurden zu einer Lösung von 1,44 g Zwischenprodukt 33, 0,942 g Zwischenprodukt 1 in 25 0,308 g Essigsäure und 22 ml Methanol bei Zimmertempera-tur gegeben. Das Gemisch wurde 16 h gerührt, in 30 ml 8%ige wäßrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit 3 x 30 ml EA extrahiert. Die vereinigten, getrockneten (Na₂SO₄) Extrakte wurden eingedampft. Das resultierende 30 Öl (1,79 g) wurde durch [FCS] unter Elution mit EA-Me-thanol-Triethylamin (99/5/1, dann 90/10/1) gereinigt. Man erhält ein Öl, das mit 25 ml ER verrieben und eingedampft wurde. Man erhält 409 mg Titelverbindung, Fp. 69 bis 71°.
TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 95/5/1) Rf 0,1.

Beispiel 7

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-(4-methylamino)-phenylethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

- 240 mg Zwischenprodukt 40 in 5 ml Methanol wurden mit 0,5 ml 2N Salzsäure behandelt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Man gab 10 ml 8%ige wäßrige Natriumbicarbonatlösung zu und extrahierte das Gemisch mit 2 x 15 ml EA. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Öl eingeengt. Verreiben mit ER lieferte 130 mg Titelverbindung, Fp. 80 bis 83°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,19.

Beispiel 8

- 4-[3-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzoësäure
- Eine Lösung aus 0,3 g Zwischenprodukt 42 in 20 ml Ethanol wurde 35 min über 10% Palladium-auf-Holzkohle (0,1 g) hydriert und eingedampft. Man erhielt 0,25 g Titelverbindung, Fp. 50 bis 58°. TLC (EA-Methanol- NH_3 , 90/10/1) Rf 0,0.

Beispiel 9

(a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-piperidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

- 180 mg Zwischenprodukt 46 wurden in 10 ml Ethanol über vorreduziertem 10% Palladiumoxid-auf-Kohlenstoff (50%ige wäßrige Paste, 40 mg) hydriert. Nach 3 h wurde der Katalysator abfiltriert (Hyflo) und das Filtrat zu einem Öl eingeengt, das mit trockenem ER verrieben wurde. Der resultierende Feststoff wurde mit weiterem ER gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 90 mg Titelverbindung, Fp. 74 bis 75°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,18.

- 35 In ähnlicher Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten.

1 (b) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-acetamid

aus 340 mg Zwischenprodukt 48. Verreiben mit trockenem ER
5 ergab einen Feststoff, der im Vakuum bei 50° getrocknet wurde. Man erhielt 280 mg Titelverbindung, Fp. 70 bis 72°.
TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,16.

10 (c) α^1 -[[[6-(4-Ethylamino)-phenylethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol

(410 mg) aus 710 mg Zwischenprodukt 50, Fp. 85 bis 86°.
TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,20.

15 (d) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-N-methylacetamid

(110 mg) aus 350 mg Zwischenprodukt 52. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1), anschließend Verreiben mit Cyclohexan-ER; Fp. 53
20 bis 56°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,13.

(e) Butyl-[4-[2-[[6-[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-carbamat

25 (120 mg) aus 280 mg Zwischenprodukt 54; Fp. 85 bis 86°.
TLC (EA-Ethanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,13.

(f) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

30 (0,2 g) aus 0,35 g Zwischenprodukt 59; Fp. 51 bis 53°.
TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,2.

(g) 4-Hydroxy- α^1 -[[[3-[[6-(3,5-dihydroxyphenyl)-hexyl]-oxy]-propyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

35 (0,085 g) aus 0,24 g Zwischenprodukt 63. Reinigung durch

- 1 [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung (39/10/1) und anschließendes Verreiben mit ER. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung, 39/10/1) Rf 0,27.
- 5 (h) α^1 -[[[6-[2-(2-Aminophenyl)-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
 (1,0 g) aus 1,2 g Verbindung von Beispiel 1h. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1). TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,35.
- 10 Analyse: für $C_{23}H_{34}N_2O_4 \cdot 0,3H_2O$
 berechnet: C 67,72% H 8,55% N 6,87%
 gefunden : 67,59 8,52 6,99.
- (i) α^1 -[[[6-[4-(4-Aminophenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
 (852 mg) aus 1,123 g Verbindung von Beispiel 1d. Verreiben mit Cyclohexan; Fp. 74,5 bis 78°.
 Analyse: für $C_{25}H_{38}N_2O_4 \cdot 0,22H_2O$
 berechnet: C 69,1% H 8,9% N 6,45%
 gefunden : 69,2 9,1 6,35.
- (j) α^1 -[[[6-[2-(4-Aminophenyl)-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
 (133 mg) aus 250 mg Verbindung von Beispiel 1g, Fp. 88 bis 89°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,12.
- (k) N-[4-[3-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-phenyl]-acetamid
 (212 g) aus 350 mg Verbindung von Beispiel 15b, Fp. 88 bis 91°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,08.
- B e i s p i e l 10
 (a) α^1 -[[[6-[4-(4-Amino-3,5-dimethylphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol

- 1 800 mg Zwischenprodukt 67 wurden über Nacht in 25 ml Ethanol über vorreduziertem 10% Palladiumoxid-auf-Kohle (50%ige wäßrige Paste, 100 mg) und 5% Platin-auf-Kohle (100 mg) hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt und Ethanol abgedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde durch [FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin (99/1), dann mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1) gereinigt. Man erhielt einen Schaum, der mit trockenem ER bei -78° verrieben und dann 7 Tage bei Zimmertemperatur unter trockenem ER stehengelassen wurde. Der resultierende Feststoff wurde im Vakuum getrocknet und lieferte 200 mg Titelverbindung, Fp. 66 bis 68°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,07.
- 15 Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise hergestellt.
- (b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-(4-hydroxyphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
(0,1 g) aus 0,35 g Zwischenprodukt 69a. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin, desaktiviert) unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1). TLC (Triethylamin, desaktiviertes SiO₂) (EA-Methanol, 4/1) Rf 0,26.
Analyse: für C₂₅H₃₇NO₅·H₂O
berechnet: C 66,8% H 8,7% N 3,1%
gefunden : 66,8 8,7 3,1.
- (c) α^1 -[[[6-[4-(3,5-Dihydroxyphenyl)-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
(0,13 g) aus 0,38 g Zwischenprodukt 69b. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin, desaktiviert) unter Elution mit EA-Methanol (7/2) und anschließendes Verreiben mit 20 ml ER, Fp. 69 bis 74°. TLC (Triethylamin, desaktivierte Kiesel säure) (EA-Methanol, 7/2) Rf 0,25.

1 (d) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-formamid

(80 mg) aus 600 mg Zwischenprodukt 72a. Reinigung durch
5 [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1), dann Verreiben mit trockenem ER, Fp. 75 bis 80°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,31.

10 (e) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-methansulfonamid

(660 mg) aus 1,35 g Zwischenprodukt 72b. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1), dann verreiben mit trockenem ER, Fp. 96 bis 99°. TLC
15 (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,38.

(f) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-benzamid

20 (310 mg) aus 830 mg Zwischenprodukt 72c, Fp. 106 bis 107°.
TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,1.

25 (g) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-2-methylpropanamid

(470 mg) aus 930 mg Zwischenprodukt 72d, Fp. 108 bis 110°.
TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,1.

30 (h) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-pentanamid

(340 mg) aus 620 mg Zwischenprodukt 72e, Fp. 92 bis 94°.
TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,12.

- 1 (i) [4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-
harnstoff-hydrobromid

(360 mg) aus 720 mg Zwischenprodukt 72f, Fp. 110 bis 115°.

- 5 TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,15.

(j) N-[2-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-
acetamid

- 10 (430 mg) aus 1,0 g Zwischenprodukt 72g. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Triethylamin, dann EA-Methanol-
Triethylamin (80/20/1). TLC (EA-Methanol-Triethylamin,
80/20/1) Rf 0,08.

Analyse: für C₂₅H₃₆N₂O₅·H₂O

- 15 berechnet: C 64,91% H 8,28% N 6,05%
gefunden : 64,34 8,42 6,02.

(k) N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phe-
nnyl]-N',N'-dimethylharnstoff

- 20 (0,95 g) aus 1,42 g Zwischenprodukt 72h. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1),
dann Verreiben mit ER, Fp. 105 bis 108°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,1.

- 25 (l) α¹-[[[6-[2-(3-Aminophenyl)-ethoxy]-hexyl]-amino]-me-
thyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol

- (0,457 g) aus 1,7 g Zwischenprodukt 72i. Reinigung durch
[FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1),
30 dann verreiben in ER; Fp. 74 bis 77°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,2.

- (m) N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phe-
nyl]-N',N'-dimethylsulfamid

3513885

¹⁰⁹
98

1 (0,43 g) aus 1,18 g Zwischenprodukt 72j. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1), dann verreiben mit ER. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,12.

5 Analyse: für $C_{27}H_{43}N_3O_6S \cdot 0,3H_2O$
berechnet: C 59,95% H 7,75% N 7,75% S 5,95%
gefunden : 59,8 8,05 7,6 5,6.

10 (n) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-butansulfonamid
(300 mg) aus 819 mg Zwischenprodukt 72k. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) und anschließendes Verreiben mit trockenem ER; Fp. 77 bis 15 79°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,12.

20 (o) N-[4-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-propansulfonamid
(90 mg) aus 780 mg Zwischenprodukt 72l. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1), dann Verreiben mit trockenem ER; Fp. 72 bis 74°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,12.

25 (p) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-piperidinyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
(65 mg) aus 250 mg Zwischenprodukt 72m. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-Triethylamin (95/5/1); Fp. 62 bis 64°. TLC (Toluol-Ethanol-Triethylamin, 30 80/20/1) Rf 0,17.

(q) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-[4-(4-morpholinyl)-phenyl]-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
(0,257 g) aus 0,8 g Zwischenprodukt 72n. Reinigung durch 35 [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1)

3513885

110

99

- 1 und anschließendes Verreiben mit ER; Fp. 91 bis 93°. TLC
(EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,13.

- 5 (r) N-[4-[4-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]-benzolsulfonamid

(0,16 g) aus 0,87 g Zwischenprodukt 72o. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1). TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,11.

10 Analyse: für C₃₁H₄₂N₂O₆S·0,3 H₂O

berechnet: C 64,65% H 7,45% N 4,85% S 5,55%

gefunden : 64,65 7,55 4,8 5,75.

- 15 (s) N-[4-[3-[[8-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-octyl]-oxy]-propyl]-phenyl]-methansulfonamid

(0,26 g) aus 0,8 g Zwischenprodukt 93. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-0,88 NH₃ (39/10/1) und anschließendes Verreiben mit trockenem ER; Fp. 96 bis 20 99°. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₃, 39/10/1) Rf 0,20.

- (t) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[2-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-ethoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

25 (94 mg) aus 0,262 g Zwischenprodukt 97. Reinigung durch Verreiben mit 2 x 10 ml ER; Fp. 86 bis 88°. TLC (Toluol-Ethanol-NH₃, 80/20/1) Rf 0,25.

- 30 (u) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[[3-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]-propyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

(0,33 g) aus 1,64 g Zwischenprodukt 99. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung (39/10/1) und anschließendes Verreiben mit ER; Fp. 69 bis 73°. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung, 35 39/10/1), Rf 0,08.

- 1 (v) N-[3-[2-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-phenyl]-acetamid, Benzoat (Salz)

aus 1,04 g Zwischenprodukt 102. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (80/20/1) lieferte 0,597 g eines Öls. Das Öl in 10 ml Methanol wurde mit 0,192 g Benzoesäure in 10 ml Methanol behandelt, die resultierende Lösung eingedampft und der Rückstand mit trockenem ER verrieben. Man erhielt 0,55 g Titelverbindung, Fp. 95 bis 97°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,17.

Beispiel 11

- N-[4-[3-[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-phenyl]-methansulfonamid

Eine Lösung aus 493 mg Produkt von Beispiel 12 in einem Gemisch aus 25 ml absolutem Ethanol und 25 ml Methanol wurde über vorreduziertem 10% PdO-auf-Kohle-Katalysator (50%ige Paste in Wasser; 200 mg) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° entfernt. Man erhielt 325 mg Titelverbindung, Fp. 48 bis 50° (Erweichung bei ca. 40°). TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₃, 39/10/1) Rf 0,15.

Beispiel 12

- (Z)-N-[4-[3-[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-1-propenyl]-phenyl]-methansulfonamid

Zwischenprodukt 104 wurde portionsweise im Verlauf von 5 min zu einer gerührten Lösung aus 1,10 g Zwischenprodukt 1 und 1,55 g N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml DMF bei 80° unter Stickstoff gegeben. Die Lösung wurde dann 2 h bei 80° erhitzt und das Lösungsmittel im Vakuum bei

- 1 60° entfernt. Das zurückgebliebene Öl wurde in 20 ml Methanol aufgelöst und auf Kieselsäure (Merck 9385, 15 g) abgedampft und [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-Methanol-0,88 NH₃ (39/10/7/1) unterworfen. Man erhielt
 5 die Titelverbindung als Öl, das sich beim Verreiben mit 1,05 g trockenem ER verfestigte, Fp. 113 bis 116°.
 TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₃, 39/10/1) Rf 0,11.

B e i s p i e l 13

- 10 (a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(piperidinylmethyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
 2,4 g Zwischenprodukt 105 wurde tropfenweise bei 70° zu einer Lösung von 1,3 g Zwischenprodukt 1 und 1,55 g N,N-Diisopropylethylamin in 30 ml DMF gegeben. Die Lösung
 15 wurde 2 h bei 70 bis 80° erhitzt und eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen 100 ml 1M wäßriger Natriumbicarbonatlösung und 2 x 150 ml EA verteilt. Der getrocknete Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (40/10/1) ge-
 20 reinigt. Man erhielt 0,3 g Titelverbindung. TLC (EA-Me-
 thanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,1.

Analyse: für C₃₀H₄₆N₂O₄

berechnet: C 72,25% H 9,3% N 5,6%

gefunden : 72,5 9,6 5,6.

25

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt.

- (b) Ethyl-4-[3-[[6-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propyl]-benzoat

(1,0 g) aus 2,1 g Zwischenprodukt 106 und 1,1 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) und anschließendes Verreiben mit ER; Fp. 60 bis 62°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,2.

35

- 1 (c) α^1 -[[[6-[3-[4-(Diethylamino)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
 (1,5 g) aus 3,0 g Zwischenprodukt 109 und 1,65 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1), dann Verreiben mit ER; Fp. 40 bis 42°. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,33.
- 10 (d) 4-Hydroxy- α' -[[6-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-butyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol-hydrochlorid
 aus 1,1 g Zwischenprodukt 112 und 0,6 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung (39/10/1) lieferte ein Öl, das in 5 ml Methanol behandelt und mit etherischem Chlorwasserstoff behandelt wurde. Eindampfen im Vakuum ergab 280 mg Titelverbindung, Fp. ca. 40° (erweicht). TLC (Toluol-Ethanol-0,88 Ammoniaklösung, 39/10/1) Rf 0,02.
- 20 (e) Propyl-4-[3-[[6-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-propylbenzoat
 (0,7 g) aus 1,9 g Zwischenprodukt 113 und 0,92 g Zwischenprodukt 1; Fp. 54 bis 55°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,2.
- (f) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(1-pyrrolidinyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
 (220 mg) aus 450 mg Zwischenprodukt 115 und 550 mg Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-Triethylamin (95/5/1, dann 80/20/1) und anschließendes Verreiben mit trockenem ER; Fp. 61 bis 65°. TLC (Toluol-Ethanol-Triethylamin, 80/20/1) Rf 0,17.

- 1 (g) 4-Hydroxy- α^1 -[[6-[4-(methansulfinyl)-phenyl]-butoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol,
Benzoatsalz
aus 2,1 g Zwischenprodukt 116 und 1,1 g Zwischenprodukt 1.
- 5 Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) liefert ein Gummi. Das Gummi in 15 ml Methanol wurde mit 0,3 g Benzoësäure in 5 ml Methanol behandelt und Methanol abgedampft. Der Rückstand wurde mit 2 x 25 ml ER verrieben und lieferte 0,4 g Titelverbindung.
- 10 TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,15.
Analyse: für C₂₆H₃₉NO₅S·3/2C₇H₆O₂·0,3H₂O
berechnet: C 65,8% H 7,4% N 2,1%
gefunden : 65,8 7,9 2,2.
- 15 (h) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[3-[4-(3-hydroxypropyl)-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
(255 mg) aus 510 mg Zwischenprodukt 1 und 500 mg Zwischenprodukt 129 unter Stickstoff. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-0,88 NH₄OH (39/10/1) und anschließendes Verreiben mit ER lieferte die Titelverbindung, Fp. 55 bis 59°. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₄OH, 39/10/1) Rf 0,19.
- (i) (E)-4-Hydroxy- α^1 -[[6-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-butenyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
aus 2,0 g Zwischenprodukt 111 und 1,0 g Zwischenprodukt 1. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin, deaktiviert Kiesel säure) unter Elution mit EA-Methanol (11/1) lieferte 0,48 g Titelverbindung. TLC (Triethylamin, deaktiviert Kiesel säure) (EA-Methanol, 9/1) Rf 0,5.
Analyse: für C₂₈H₄₁NO₇·H₂O
berechnet: C 64,5% H 8,3% N 2,7%
gefunden : 64,5 8,0 2,5.

Beispiel 14

Propyl-4-[2-[[6-[[2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-2-hydroxyethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-benzoat
1,49 g Zwischenprodukt 119 wurden tropfenweise zu einem
5 gerührten Gemisch aus 1,10 g Zwischenprodukt 1 und 1,55 g
N,N-Diisopropylethylamin in 20 ml DMF bei 80° unter Stick-
stoff gegeben. Die resultierende Lösung wurde weitere 2 h
bei 80° gerührt, abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum
bei 60° abgedampft. Eine Lösung des zurückgebliebenen Öls
10 in 100 ml EA wurde mit 75 ml Wasser, 75 ml 8%iger Natrium-
bicarbonatlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und einge-
engt. Das Rohprodukt wurde durch [FCS] unter Elution mit
Toluol-Ethanol-0,88 NH_4OH (39/10/1) gereinigt. Man erhielt
ein Öl, das in 25 ml ER gelöst und 18 h bei Zimmertempe-
ratur stehengelassen wurde. Man erhielt 0,76 g Titelver-
15 bindung, Fp. 64 bis 67°. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH_4OH ,
39/10/1) Rf 0,29.

Beispiel 15

20 (a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[[3-[4-[(1-methylpiperazin-4-yl)-
methyl]-phenyl]-2-propinyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-
1,3-benzoldimethanol
Ein Gemisch aus 0,6 g Zwischenprodukt 130, 0,63 g Zwi-
schenprodukt 124c, 0,02 g Bis-(triphenylphosphino)-palla-
25 dium(II)-chlorid, 0,003 g Kupfer(I)-jodid und 10 ml Di-
ethylamin wurde 16 h bei Zimmertemperatur gerührt und ein-
gedampft. Der Rückstand wurde zwischen 20 l 1M wäßriger
Natriumbicarbonatlösung und 2 x 50 ml EA verteilt. Der ge-
trocknete (Na_2SO_4) Extrakt wurde eingedampft und der Rück-
30 stand durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin
(90/10/1) gereinigt. Man erhielt 0,3 g Titelverbindung.
TLC (EA-Methanol-NH₃, 80/10/1) Rf 0,1.

Die folgende Verbindung wurde auf ähnliche Weise herge-
35 stellt.

- 1 (b) N-[4-[3-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-1-propinyl]-phenyl]-acetamid

aus 1,5 g Zwischenprodukt 130 und 1,22 g N-4-Jodphenyl-acetamid. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (90/10/1) und anschließendes Verreiben mit ER lieferte 1,10 g Titelverbindung. TLC (EA-Methanol-Triethylamin, 90/10/1) Rf 0,1.

Analyse: für $C_{26}H_{34}N_2O_5 \cdot H_2O$
 10 berechnet: C 66,1% H 7,7% N 5,95%
 gefunden : 66,2 7,55 6,0.

Beispiel 16

4-Hydroxy- α -[[[6-[3-[4-[(1-methylpiperazin-4-yl)-methyl]-phenyl]-propoxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol

Eine Lösung aus 0,25 g Verbindung von Beispiel 15a in 20 ml Ethanol wurde 3 h über 5% Platin-auf-Aktivkohle hydriert, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde 20 durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (85/15/1) gereinigt und lieferte 0,20 g Titelverbindung. TLC (EA-Methanol-NH₃, 90/10/1) Rf 0,1.

Beispiel 17

25 N-[4-[4-[[6-[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-butyl]-phenyl]-butan-sulfonamid

350 mg Zwischenprodukt 134c wurden in 20 ml Ethanol über vorreduziertem 10% Palladiumoxid-auf-Kohle (50 mg) und 5% Platin-auf-Kohle (50 mg) hydriert, bis die Wasseraufnahme beendet war. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt, das Ethanol abgedampft und das resultierende Öl wurde durch anschließendes Verreiben mit ER gereinigt. Man erhielt 193 mg Titelverbin-

3513885

106
117

- 1 dung, Fp. 81-84° . TLC (Toluol-Ethanol -Ammoniak,
80/20/1) Rf 0,2.

Beispiel 18

- 5 Propyl-4-[2-[[6-[[2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]-
2-hydroxyethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-ethyl]-benzoat

Methode 1

Eine Lösung von 0,67 g 2,2-Dimethyl-6-oxiranyl-4H-1,3-benzodioxin und 1,30 g Zwischenprodukt 120 wurde gerührt und 22 h unter Rückfluß und Stickstoff in 15 ml Dioxan erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, auf Kieselsäure (Merck 9385; 10 g) abgedampft und das imprägnierte Material der [FCS] unter Elution mit 20% EA-Cyclohexan unterzogen, wobei man 0,35 g eines Öls erhielt. Eine Lösung von 0,3 g Öl in einem Gemisch aus 15 ml Methanol und 5 ml 2N Salzsäure wurde 3 h bei Zimmertemperatur stehengelassen und im Vakuum bei 40° eingeengt. Der wäßrige Rückstand wurde mit 25 ml 8%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung behandelt, mit 2 x 25 ml EA extrahiert und die organische Schicht getrocknet und eingeengt. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Cyclohexan (3/2) lieferte 180 mg eines Öls, 150 mg des Öls in 10 ml absolutem Ethanol wurden bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck über vorreduziertem 10% PdO-auf-Kohle-Katalysator (trocken, 0,1 g) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° abgedampft. Man erhielt ein Rohprodukt, das durch [FCS] unter Elution mit Toluol-Ethanol-0,88 NH₄OH (39/10/1) und anschließendes Verreiben mit ER gereinigt wurde. Man erhielt 63 mg Titelverbindung, Fp. 63 bis 65°. TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₄OH, 39/10/1) Rf 0,29.

Methode 2

- 35 Eine Lösung aus 0,5 g α-(Brommethyl)-2,2-dimethyl-4H-1,3-

1 benzodioxin-6-yl-methanol und 1,73 g Zwischenprodukt 120
in 15 ml trockenem 1,4-Dioxan wurde zugesetzt und
die Lösung 22 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im
Vakuum abgedampft, wobei sich ein Öl bildete, das durch
5 [FCS] (Triethylamin-desaktivierte Kieselsäure) unter Elu-
tion mit Cyclohexan-EA (8/2) gereinigt wurde und 110 mg
eines Öls lieferte. Hydrolyse und anschließende Hydrie-
rung des Öls gemäß Methode 1 ergab die Titelverbindung.

10 B e i s p i e l 19

4-Hydroxy- α^1 -[[[6-[4-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3E-bu-
tenyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
Ein Gemisch aus 371 mg Zwischenprodukt 1, 482 mg Zwischen-
produkt 135 und 218 mg N,N-Diisopropylethylamin wurde ge-
15 rührt und 2,5 h bei 75 bis 80° in 5 ml trockenem DMF un-
ter N₂ erhitzt. Das Gemisch wurde in 25 ml Wasser gegos-
sen, mit 2 x 25 ml EA extrahiert und die organische Phase
mit 2 x 20 ml 0,5N HCl gewaschen. Die wäßrige Phase wurde
mit 8%iger NaHCO₃-Lösung auf pH 8 eingestellt, mit 2 x
20 25 ml EA extrahiert, die organische Phase getrocknet
(Na₂SO₄), eingeengt und durch [FCS] (Triethylamin-desak-
tivierte Kieselsäure) unter Elution mit Methanol-EA (1/6)
gereinigt. Man erhielt 0,14 g Titelverbindung, Fp. 48 bis
53° (erweicht bei ca.43°). TLC (Toluol-Ethanol-0,88 NH₃,
25 39/10/1) Rf 0,18.

B e i s p i e l 20

(a) (Z)-N-[4-[3-[[6-[[2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxy-
methyl)-phenyl]-ethyl]-amino]-hexyl]-oxy]-1-propenyl]-
30 phenyl]-acetamid
350 mg Verbindung von Beispiel 15b in 10 ml Pyridin wurden
4 h über vorreduziertem Lindlar-Katalysator (100 mg)
hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert (Hyflo).
Das Filtrat wurde eingedampft, wobei ein Gummi verlieb,
35 das mit ER verrieben wurde und 127 mg Titelverbindung,

- 1 Fp. 105 bis 108°, ergab. TLC (EA-Methanol-Triethylamin,
90/10/1) Rf 0,08.

Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise
 5 hergestellt.
 (b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-(4-phenylbutoxy)-3,Z-hexenyl]-
amino]methyl]-1,3-benzoldimethanol
 (0,31 g) aus 0,4 g Verbindung von Beispiel 21b. Reinigung
 durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin
 10 (92/8/1) und anschließendes Verreiben mit 10 ml ER; Fp.
 94 bis 95°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 9/1/0,1) Rf 0,2.

(c) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-6-[(4-phenyl-3,Z-butenyl)-
oxy]hexyl]-amino]methyl]-1,3-benzoldimethanol
 15 (0,61 g) aus 0,8 g Verbindung von Beispiel 22a, Fp. 71 bis
 74°. TLC (Triethylamin-desaktivierte SiO₂) (EA-Methanol,
 19/1) RF 0,13.

Die Verbindungen der Beispiele 21a und 21b wurden in ähn-
 20 licher Weise wie die Verbindung von Beispiel 2a herge-
 stellt.

Beispiel 21

- (a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[5-(4-phenylbutoxy)-3-pentinyl]-amino]-
methyl]-1,3-benzoldimethanol
 25 aus Zwischenprodukt 1 und Zwischenprodukt 141. Reinigung
 durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin
 (90/20/1), Fp. 93 bis 94°.
- (b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-(4-phenylbutoxy)-3-hexinyl]-amino]-
methyl]-1,3-benzoldimethanol
 30 aus Zwischenprodukt 1 und Zwischenprodukt 142. Reinigung
 durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (93/
 7/1), Fp. 60 bis 61°.

- 1 Die Verbindungen der Beispiele 22a und 22b wurden in ähnlicher Weise wie die Verbindung von Beispiel 6 hergestellt.

B e i s p i e l 22

- 5 (a) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-Methyl-6-[(4-phenyl-3-butinyl)-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
(1,56 g) aus 2,26 g Zwischenprodukt 1 und 3,19 g Zwischenprodukt 148. Reinigung durch [FCS] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (94/5/1); Fp. 95 bis 97°.
- 10 (b) 4-Hydroxy- α^1 -[[[1-methyl-6-(4-Phenylbutoxy)-4-hexinyl]-amino]-methyl]-1,3-benzoldimethanol
(0,67 g) aus 0,73 g Zwischenprodukt 1 und 1 g Zwischenprodukt 147. Reinigung durch [C] unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin (9/1/0,1); Fp. 57 bis 59°. TLC (EA-Methanol-NH₃, 9/1/0,1) Rf 0,2.

B e i s p i e l 23

- 20 (E/Z)- α^1 -[[[6-[[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-butenyl]-oxy]-hexyl]-amino]-methyl]-4-hydroxy-1,3-benzoldimethanol
(0,43 g) aus 0,7 g Zwischenprodukt 1 und 0,9 g Zwischenprodukt 136 in ähnlicher Weise wie die Verbindung von Beispiel 1a, mit der Ausnahme, daß das Anfangs-Reaktionsgemisch vor dem Alkalischmachen mit 2M Salzsäure auf pH 3,0 angesäuert wurde. Reinigung durch [FCS] (Triethylamin-desaktivierte Kieselsäure) unter Elution mit EA-Methanol-Triethylamin; Fp. 68 bis 72°. TLC (Triethylamin-desaktivierte SiO₂) (EA-Methanol-Triethylamin, 85/15/1) Rf 0,31.

3513885

121
110

- 1 Nachstehend werden Beispiele für geeignete Zubereitungen der erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben. Die verwendete Bezeichnung "Wirkstoff" soll eine Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung bezeichnen.

5

Tabletten

Diese können nach normalen Methoden, wie Naßgranulierung oder Direktverpressung, hergestellt werden.

10	A. Direktverpressung	<u>mg/Tablette</u>
	Wirkstoff	2,0
	mikrokristalline Cellulose USP	196,5
	Magnesiumstearat BP	<u>1,5</u>
	Kompressionsgewicht	200,0

15

Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose, Stärke und vorgelatinierter Maisstärke vermengt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugesetzt und die Pulver granuliert. Nach dem Trocknen

20 werden die Körner gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermengt. Die Körner werden sodann zu Tabletten unter Verwendung von Stempeln mit einem Durchmesser von 7 mm verpreßt.

- 25 Tabletten anderer Stärken können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von Wirkstoff zu Lactose oder das Kompressionsgewicht verändert und die Stempel anpaßt.

30	C. Für die bukkale Verabreichung	<u>mg/Tablette</u>
	Wirkstoff	2,0
	Lactose BP	94,8
	Saccharose BP	86,7
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,5</u>
35	Kompressionsgewicht	200,0

- 1 Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Lactose, der Saccharose und der Hydroxypropylmethylcellulose vermengt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugesetzt und die Pulver granuliert.
- 5 Nach dem Trocknen werden die Körner gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermengt. Die Körner werden sodann unter Verwendung geeigneter Stempel zu Tabletten verpreßt.

- Die Tabletten können mit geeigneten, filmbildenden Materialien, wie Hydroxypropylmethylcellulose, unter Verwendung von Standardtechniken filmbeschichtet werden. Alternativ können die Tabletten mit Zucker beschichtet werden.

15	<u>Kapseln</u>	mg/Kapsel
	Wirkstoff	2,0
	Stärke 1500 ⁺	97,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,0</u>
	Füllgewicht	100,0
20	+ Eine Form einer direkt verpreßbaren Stärke.	

- Der Wirkstoff wird gesiebt und mit den Streckmitteln vermengt. Das Gemisch wird in Hartgelatinekapseln Nr. 2 unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung eingefüllt.
- 25 Andere Dosierungen können hergestellt werden, indem man das Füllgewicht verändert und erforderlichenfalls die Kapselgröße anpaßt.

Sirup

- 30 Dieser kann entweder eine saccharosehaltige oder saccharosefreie Zubereitung sein.

A.	Saccharose-Sirup	<u>mg/5 ml Dosis</u>
	Wirkstoff	2,0
35	Saccharose BP	2750,0
	Glycerin BP	500,0

3513885

123
412

1	Puffer)		
	Aromatisierungsmittel)	wie erforder-	
	Färbemittel)	lich	
	Konservierungsmittel)		
5	gereinigtes Wasser BP	auf	5,0 ml

Der Wirkstoff, der Puffer, das Aromatisierungsmittel, das Färbemittel und der Konservierungsstoff werden in einem Teil des Wassers aufgelöst und das Glycerin wird zugegeben. Der Rest des Wassers wird erhitzt, um die Saccharose aufzulösen, worauf abgekühlt wird. Die zwei Lösungen werden kombiniert, auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der erhaltene Sirup wird durch Filtration geklärt.

15	B. Saccharosefreier Sirup	<u>mg/5 ml Dosis</u>	
	Wirkstoff	2,0	
	Hydroxypropylmethylcellulose USP (Viskositätstyp 4000)	22,5	
	Puffer)		
20	Aromatisierungsmittel)		
	Färbemittel)	wie erforder-	
	Konservierungsmittel)	lich	
	Süßstoff)		
	gereinigtes Wasser BP	auf	5,0 ml
25	Die Hydroxypropylmethylcellulose wird in heißem Wasser dispergiert, abgekühlt und sodann mit einer wässrigen Lösung vermischt, die den Wirkstoff und die anderen Komponenten der Zubereitung enthält. Die resultierende Lösung wird auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der		
30	Sirup wird durch Filtration geklärt.		

1 Druckaerosol mit abgemessener Dosis

	A. Suspensionsaerosol	mg/abgemessene Dosis	pro Büchse
	mikronisierter Wirkstoff	0,100	26,40 mg
5	Ölsäure BP	0,100	2,64 mg
	Trichlorfluormethan BP	23,64	5,67 g
	Dichlordifluormethan BP	61,25	14,70 g

- Der Wirkstoff wird in einer Fluidenergiemühle zu einem feinen Teilchengrößenbereich mikronisiert. Die Ölsäure wird mit Trichlorfluormethan von einer Temperatur von 10 bis 15°C vermischt und hierauf wird das mikronisierte Arzneimittel in die Lösung mit einem Hochschermischer eingemischt. Die Suspension wird in Aluminium-Aerosolbehälter eindosiert und geeignete Dosierungsventile, die 15 mg der Suspension abgeben, werden auf die Dosen aufgebördelt. Das Dichlordifluormethan wird unter Druck in die Dosen durch die Ventile eingefüllt.

	B. Lösungsaerosol	mg/abgemessene Dosis	pro Büchse
20	Wirkstoff	0,055	13,20 mg
	Ethanol BP	11,100	2,66 g
	Dichlortetrafluorethan BP	25,160	6,04 g
	Dichlordifluormethan BP	37,740	9,06 g
25	Ölsäure BP oder ein geeignetes Netzmittel, z.B. Span 85 (Sorbitan-trioleat), kann gleichfalls zugesetzt werden.		

- Der Wirkstoff wird in dem Ethanol zusammen mit der Ölsäure oder dem Netzmittels, falls verwendet, aufgelöst. Die alkoholische Lösung wird in geeignete Aerosolbehälter eindosiert. Danach wird das Trichlorfluormethan eindosiert. Geeignete Dosierungsventile werden auf die Behälter aufgebördelt. Dichlordifluormethan wird unter Druck in die Dosen durch die Ventile eingefüllt.

3513885

125
1141 Suppositorien

Wirkstoff 2,0 mg

Witepsol H15⁺ auf 1,0 g⁺ handelsübliche Sorte von Adeps solidus Ph.Eur.

5

Eine Suspension des Wirkstoffs in geschmolzenen Witepsol wird hergestellt und in einer geeigneten Vorrichtung in Formen für Suppositorien mit einer Größe von 1 g eingefüllt.

10

Injizierbare Zubereitungen für die intravenöse Verabreichung

mg/ml

Wirkstoff 0,5

15 Natriumchlorid BP wie erforderlich

Wasser zur Injektion BP auf 1,0 ml

Natriumchlorid kann zugegeben werden, um die Tonizität der Lösung einzustellen. Der pH kann dann unter Verwendung von Säure oder Alkali zu demjenigen der optimalen

20 Stabilität eingestellt werden und/oder um die Auflösung des Wirkstoffs zu erleichtern. Alternativ können geeignete Puffersalze verwendet werden.

Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen geeigneter Größe eingefüllt, die zugeschmolzen werden. Die injizierbare Zubereitung wird durch Erhitzen in einem Autoklaven unter Anwendung eines der akzeptablen Zyklen sterilisiert. Alternativ kann die Lösung durch Filtration sterilisiert und in sterile Ampullen unter aseptischen Bedingungen eingefüllt werden. Die Lösung kann unter einer inerten Stickstoffatmosphäre oder der Atmosphäre eines anderen, geeigneten Gases abgepackt werden.

<u>1 Inhalationspatronen</u>	<u>mg/Patrone</u>
mikronisierter Wirkstoff	0,200
Lactose BP auf	25,0

- 5 Der Wirkstoff wird in einer Fluidenergiemühle zu einem feinen Teilchengrößenbereich vor dem Vermischen mit normaler Tablettierungs-Lactose in einem Hochenergiermischer mikronisiert. Das Pulvergemisch wird in Hartgelatinekapseln Nr. 3 auf einer geeigneten Einkapselungs-10 maschine eingefüllt. Der Gehalt der Patronen wird unter Verwendung eines Pulver-Inhalationsapparats, wie des Glaxo Rotshaler, verabreicht.

B e i s p i e l 24

- 15 4-4-/6-/2-Hydroxy-2-4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl7-ethyl7-amino7-hexyl7-oxy7-buty7-N,N-dimethylbenzamid

(0,8 g) Fp. 57-59° wurden aus dem Zwischenprodukt 1 (1,1 g) und dem Zwischenprodukt 123b (2g) auf ähnliche Weise wie in 20 Beispiel 2a beschrieben hergestellt.

B e i s p i e l 25

- 25 N,N-Diethyl-4-4-/6-/2-hydroxy-2-4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl7-ethyl7-amino7-hexyl7-oxy7-buty7benzamid (Benzozat (Salz)

(1,1 g) TLC (Toluol-Ethanol-NH₃ 80/20/1) Rf. 0,2 aus dem Zwischenprodukt 1 (1,1 g) und dem Zwischenprodukt 123a (2 g) und Umsetzung mit Benzoesäure (0,4 g) wurden auf ähnliche 30 Weise, wie in Beispiel 2a beschrieben, hergestellt.

B e i s p i e l 26

- 4-Hydroxy- α^1 -4-/6-/2-phenyl-3,Z-butenyl)oxy7-4-hexynyl7-amino7-methyl7-1,3-benzoldimethanol

35

(0,39 g) Fp. 72-74° wurden aus dem Zwischenprodukt 1 (1 g) und dem Zwischenprodukt 146 (1,94 g) auf ähnliche Weise wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellt.